

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 260**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2015 PCT/IB2015/058965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16087975**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2015 E 15801951 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3227275**

54 Título: **Inhibidores de CD38 y procedimientos de tratamiento**

30 Prioridad:

**03.12.2014 US 201462086844 P**

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

**20.06.2019**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
(NO. 2) LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BECHERER, J. DAVID;  
CADILLA, RODOLFO;  
DEATON, DAVID NORMAN;  
HAFFNER, CURT;  
HENKE, BRAD RICHARD;  
PREUGSCHAT, FRANK y  
SCHULTE, CHRISTIE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 717 260 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de CD38 y procedimientos de tratamiento

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos, y a compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de enfermedades del metabolismo mediante la modulación de los niveles celulares de NAD<sup>+</sup> a través de la inhibición de la enzima CD38.

**Antecedentes de la invención**

10 El nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) es un producto bioquímico que se encuentra en todas las células, que se caracterizó por primera vez hace más de 100 años debido a su papel en reacciones por la oxidorreductasa. Desde entonces, el NAD<sup>+</sup> y sus nucleótidos de piridina relacionados NADH, NADP<sup>+</sup> y NADPH son reconocidos en todos los organismos como los principales transportadores redox. Estos dinucleótidos de piridina regulan el estado redox citosólico y mitocondrial y son participantes clave en el control del estado metabólico de la célula. Esto es debido a que NAD<sup>+</sup> y NADH actúan como hidruros que aceptan y donan cofactores para las enzimas metabólicas implicadas en la glucólisis, el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria y, de este modo, redistribuyen los equivalentes de reducción generados por estos procesos catabólicos en la síntesis *de novo* de nuevas biomoléculas. (Houtkooper y col. Endo Reviews (2010) 31:194-223; Koch- Nolte y col. (2009) Science Signalling 2:mr1; Houtkooper y Auwerx (2012) J. Cell Biol 199:205-209; Berger y col. Trends in Bioch Sci 29:11-118)

15 Además de su papel reconocido desde hace mucho tiempo como cofactor para las oxidorreductasas, investigaciones más recientes demuestran que el NAD<sup>+</sup> también es un sustrato de diversas enzimas, donde se consume en el proceso de donar su ADP ribosa a las moléculas aceptoras. Las enzimas que son las principales consumidoras de NAD<sup>+</sup> son las ADP ribosil transferasas (es decir, la familia de enzimas PARP y ART), las sirtuinas (Sirt1-7) y las ADP-ribosil ciclasas/hidrolasas (CD38/CD157). Estas enzimas están implicadas en las rutas que regulan la señalización por Ca<sup>++</sup>, la transcripción de genes, la reparación del ADN, la supervivencia celular, el metabolismo energético y el estrés oxidativo. Por lo tanto, NAD<sup>+</sup> y sus parientes fosforilados NADP y NAADP, ambos disponibles a partir del NAD<sup>+</sup>, también actúan como moléculas de señalización. El NAD<sup>+</sup> también es un componente clave del ciclo circadiano, con oscilaciones diarias que vinculan el metabolismo celular con el remodelado de la cromatina y la transcripción de genes. Se sabe que el ejercicio y la restricción calórica elevan los niveles de NAD<sup>+</sup>, mientras que el envejecimiento y la obesidad disminuyen los niveles celulares de NAD<sup>+</sup>. Restaurar los niveles de NAD<sup>++</sup> en enfermedades que consumen cantidades significativas de NAD<sup>++</sup> probablemente tendrá beneficios médicos, dado la célula hace un esfuerzo por mantener su estado energético durante el estrés. (Tevy y col. (2103) Trends in Endo and Metab 24:229-237; Pugh y col. (2013) Aging Cell 12:672-681; Massudi y col. PLoS ONE 7:e42357; Xu y Sauve (2010), Mech of Ageing and Development 131:287-298; Sassone-Corsi (2012) 153:1-5)

20 El NAD<sup>+</sup> celular se produce por la ruta de síntesis *de novo* a partir del triptófano o por una ruta de síntesis de rescate a partir de precursores tales como el ácido nicotínico (niacina) y la nicotinamida, los cuales se obtienen de fuentes alimenticias. Una tercera forma de modular los niveles celulares de NAD<sup>+</sup> es bloquear el consumo de NAD<sup>+</sup> mediante la inhibición de las enzimas que consumen NAD<sup>+</sup>. CD38 es uno de esos consumidores de NAD<sup>+</sup>. También conocida como ADP ribosil ciclasa, CD38 es una enzima anclada a membrana de tipo II. Cataliza de forma eficaz la descomposición de NAD<sup>+</sup> a nicotinamida y ADPR, e hidroliza NAADP a ADPRP. CD38 también puede actuar como una ciclasa que convierte NAD<sup>+</sup> a ADPRc, aunque es 100 veces menos eficaz como una ciclasa que como una hidrolasa. CD38 se caracterizó por primera vez como un antígeno de superficie en células inmunitarias, y se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos del cuerpo. Existe en la membrana plasmática y en las membranas de orgánulos intracelulares tales como el núcleo y las mitocondrias. Como se predijo a partir de su función como una NAD<sup>+</sup> glucohidrolasa, los ratones genosuprimidos para CD38 tienen niveles elevados de NAD<sup>+</sup>, con respecto a los controles de tipo silvestre. Asimismo, los inhibidores de la actividad de la enzima CD38 también modulan los niveles tisulares de NAD<sup>+</sup>, y serían útiles en el tratamiento de diversas enfermedades en que CD38 se sobreexpresa o en que los niveles de NAD<sup>+</sup> celulares están deprimidos o desincronizados. (Malavasi y col. (2008) 88:841-886)

25 Hay muchas referencias que sugieren los beneficios de modular los niveles de NAD<sup>+</sup>. Los compuestos que inhiben CD38 y, de este modo, elevan los niveles de NAD<sup>+</sup>, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones indicadas para beneficiarse de NAD<sup>+</sup>. Los siguientes son ejemplos, con referencias:

- lesión pulmonar aguda/SDRA, véase, por ejemplo, Nicotinamide abrogates acute lung injury caused by ischaemia/reperfusion, Su, C.-F.; Liu, D. D.; Kao, S. J.; Chen, H. I. European Respiratory Journal (2007), 30(2), 199-204;
- hiperfosfatemia, véase, por ejemplo, Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients, Takahashi, Yutaka; Tanaka, Araki; Nakamura, Tsukasa; Fukuwatari, Tsutomu; Shibata, Katsumi; Shimada, Noriaki; Ebihara, Isao; Koide, Hikaru, Kidney International (2004), 65(3), 1099-1104;
- intolerancia al alcohol, véase, por ejemplo, Disruption of the coenzyme binding site and dimer interface revealed in the crystal structure of mitochondrial aldehyde dehydrogenase "Asian" variant, Larson, Heather N.; Weiner,

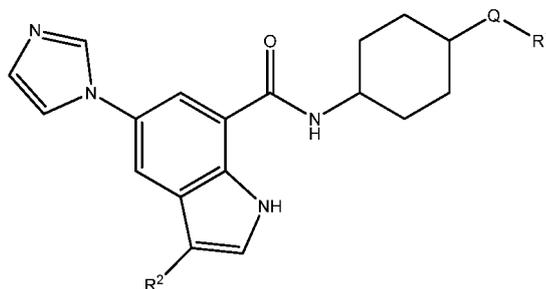
- Henry; Hurley, Thomas D. *Journal of Biological Chemistry* (2005), 280(34), 30550-30556;
- lupus, véase, por ejemplo, CD38 polymorphisms in Spanish patients with systemic lupus erythematosus, Gonzalez- Escribano Maria Francisca; Aguilar Francisco; Torres Belen; Sanchez-Roman Julio; Nunez-Roldan Antonio, *Human immunology* (2004), 65(6), 660-4, e Increased CD38 expression in T cells and circulating anti-CD38 IgG autoantibodies differentially correlate with distinct cytokine profiles and disease activity in systemic lupus erythematosus patients, Pavon, Esther J.; Zumaquero, Esther; Rosal-Vela, Antonio; Khoo, Keng-Meng; Cerezo-Wallis, Daniela; Garcia-Rodriguez, Sonia; Carrascal, Montserrat; Abian, Joaquin; Graeff, Richard; Callejas-Rubio, Jose-Luis; y col. *Cytokine+* (2013), 62(2), 232-243;
  - artritis reumatoide, véase, por ejemplo, Mice deficient in CD38 develop an attenuated form of collagen type II-induced arthritis, Postigo, Jorge; Iglesias, Marcos; Cerezo-Wallis, Daniela; Rosal-Vela, Antonio; Garcia-Rodriguez, Sonia; Zubiaur, Mercedes; Sancho, Jaime; Merino, Ramon; Merino, Jesus *PLoS One* (2012), 7(3), e33534;
  - ataxia-telangiectasia, véase, por ejemplo, Accumulation of DNA damage and reduced levels of nicotine adenine dinucleotide in the brains of Atm-deficient mice, Stern, Nora; Hochman, Ayala; Zemach, Naty; Weizman, Nir; Hammel, Ilan; Shiloh, Yosef; Rotman, Galit; Barzilai, Ari, *Journal of Biological Chemistry* (2002), 277(1), 602-608;
  - trastornos del sueño, véase, por ejemplo, The effects of nicotinamide upon sleep in humans, Robinson C R; Pegram G V; Hyde P R; Beaton J M; Smythies J R *Biological psychiatry* (1977), 12(1), 139-43;
  - epilepsia, véase, por ejemplo, Partial epilepsy with pericentral spikes: a new familial epilepsy syndrome with evidence for linkage to chromosome 4p15, Kinton Lucy; Johnson Michael R; Smith Shelagh J M; Farrell Fiona; Stevens John; Rance James B; Claudino Angelica M; Duncan John S; Davis Mary B; Wood Nicholas W; y col. *Annals of neurology* (2002), 51(6), 740-9;
  - intolerancia al ejercicio, véase, por ejemplo, Effects of exercise on oxidative activities in rat liver mitochondria, Glick, J. Leslie *American Journal of Physiology* (1966), 210(6), 1215-21;
  - carcinomas microcítico de pulmón, véase, por ejemplo,  $\beta$ -Lapachone Micellar Nanotherapeutics for Non-Small Cell Lung Cancer Therapy, Blanco, Elvin; Bey, Erik A.; Khemtong, Chalermchai; Yang, Su-Geun; Setti-Guthi, Jagadeesh; Chen, Huabing; Kessinger, Chase W.; Carnevale, Kevin A.; Bornmann, William G.; Boothman, David A.; y col. *Cancer Research* (2010), 70(10), 3896-3904;
  - carcinoma renal de células claras, véase, por ejemplo, Identification of nicotinamide N-methyltransferase as a novel tumor marker for renal clear cell carcinoma, Sartini, Davide; Muzzonigro, Giovanni; Milanese, Giulio; Pierella, Francesca; Rossi, Valentina; Emanuelli, Monica *Journal of Urology* (Nueva York, NY, Estados Unidos) (2006), 176(5), 2248-2254;
  - hipertensión, véase, por ejemplo, Mice lacking the ADP ribosyl cyclase CD38 exhibit attenuated renal vasoconstriction to angiotensin II, endothelin-1, and norepinephrine Thai Tiffany L; Arendshorst William J *American journal of physiology. Renal physiology* (2009), 297(1), F169-76;
  - vasoconstricción pulmonar hipóxica, véase, por ejemplo, Adp-ribosyl cyclase and cyclic ADP-ribose hydrolase act as a redox sensor. a primary role for cyclic ADP-ribose in hypoxic pulmonary vasoconstriction, Wilson H L; Dipp M; Thomas J M; Lad C; Galione A; Evans A M *The Journal of biological chemistry* (2001), 276(14), 11180-8;
  - Enfermedad de Hansen, véase, por ejemplo, Nicotinamide adenine dinucleotide glycohydrolase in normal and leprous armadillos, Dhople, Arvind M.; Johnson, Kara J.; Williams, Sharon L.; Zeigler, Joseph A.; Cook, Camille A.; Storrs, Eleanor E. *Microbios Letters* (1985), 28(109), 17-20;
  - tuberculosis, véase, por ejemplo, NAD<sup>+</sup> auxotrophy is bactericidal for the tubercle bacilli, Vilcheze, Catherine; Weinrick, Brian; Wong, Ka-Wing; Chen, Bing; Jacobs, William R., Jr. *Molecular Microbiology* (2010), 76(2), 365-377;
  - leishmaniosis, véase, por ejemplo, The NAD<sup>+</sup> metabolism of Leishmania, notably the enzyme nicotinamidase involved in NAD<sup>+</sup> salvage, offers prospects for development of anti-parasite chemotherapy, Michels Paul A M; Avilan Luisana *Molecular microbiology* (2011), 82(1), 4-8;
  - hipertrofia cardíaca/HTC, véase, por ejemplo, Exogenous NAD<sup>+</sup> Blocks Cardiac Hypertrophic Response via Activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated Kinase Pathway, Pillai, Vinodkumar B.; Sundaresan, Nagalingam R.; Kim, Gene; Gupta, Madhu; Rajamohan, Senthilkumar B.; Pillai, Jyothish B.; Samant, Sadhana; Ravindra, P. V.; Isbatan, Ayman; Gupta, Mahesh P., *Journal of Biological Chemistry* (2010), 285(5), 3133-3144;
  - distrofia muscular, véase, por ejemplo, NAD<sup>+</sup> biosynthesis ameliorates a zebrafish model of muscular dystrophy, Goody, Michelle F.; Kelly, Meghan W.; Reynolds, Christine J.; Khalil, Andre; Crawford, Bryan D.; Henry, Clarissa A. *PLoS Biology* (2012), 10(10), e1001409;
  - ictus, véase, por ejemplo, CD38 exacerbates focal cytokine production, postischemic inflammation and brain injury after focal cerebral ischemia, Choe, Chi-un; Lardong, Kerstin; Gelderblom, Mathias; Ludewig, Peter; Leyboldt, Frank; Koch-Nolte, Friedrich; Gerloff, Christian; Magnus, Tim *PLoS One* (2011), 6(5), e19046;
  - lesión por reperfusión de órganos, véase, por ejemplo, Mouse embryonic fibroblasts from CD38 knockout mice are resistant to oxidative stresses through inhibition of reactive oxygen species production and Ca<sup>2+</sup> overload, Ge, Yan; Jiang, Wei; Gan, Lu; Wang, Li-Jun; Sun, Chang-Yan; Ni, Pei-Yan; Liu, Yin; Wu, Si-Si; Gu, Lun-Da; Zheng, Wei; y col. *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2010), 399(2), 167-172;
  - fibrosis pulmonar idiopática, véase, por ejemplo, Biochemical mechanisms for the attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis by treatment with niacin in hamsters: the role of NAD<sup>+</sup> and ATP, O'Neill, Charles A.; Giri, Shri N. *Experimental Lung Research* (1994), 20(1), 41-56;
  - pancreatitis, véase, por ejemplo, The Renin-Angiotensin System and Reactive Oxygen Species: Implications in Pancreatitis, Chan, Yuk Cheung; Leung, Po Sing *Antioxidants & Redox Signaling* (2011), 15(10), 2743-2755;
  - fibrosis quística, véase, por ejemplo, Metabolomic Profiling Reveals Biochemical Pathways and Biomarkers

- Associated with Pathogenesis in Cystic Fibrosis Cells, Wetmore, Diana R.; Joseloff, Elizabeth; Pilewski, Joseph; Lee, Douglas P.; Lawton, Kay A.; Mitchell, Matthew W.; Milburn, Michael V.; Ryals, John A.; Guo, Lining, *Journal of Biological Chemistry* (2010), 285(40), 30516-30522;
- 5 - asma, véase, por ejemplo, Role of CD38 in airway function, Kang, Bit Na; Guedes, Alonso G. P.; Tirumurugan, K. G.; Jude, Joseph A.; Deshpande, Deepak A.; Panettieri, Reynold A.; Amrani, Yassine; Lund, Frances E.; Walseth, Timothy F.; Kannan, Mathur S. *Current Respiratory Medicine Reviews* (2006), 2(2), 143-156;
  - EPOC, véase, por ejemplo, Systemic poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation, chronic inflammation, and oxidative stress in COPD patients, Hageman, Geja J.; Larik, Ingrid; Pennings, Herman-Jan; Haenen, Guido R. M. M.; Wouters, Emiel F. M.; Bast, Aalt *Free Radical Biology & Medicine* (2003), 35(2), 140-148;
  - 10 - Síndrome del intestino irritable/colitis, véase, por ejemplo, Adenosine 5'-diphosphate-ribose is a neural regulator in primate and murine large intestine along with  $\beta$ -NAD<sup>+</sup>, Durnin, Leonie; Hwang, Sung Jin; Ward, Sean M.; Sanders, Kenton M.; Mutafova-Yambolieva, Violeta N. *Journal of Physiology (Oxford, Reino Unido)* (2012), 590(8), 1921-1941;
  - gota, véase, por ejemplo, Genome-wide scan identifies a quantitative trait locus at 4p15.3 for serum urate, Cummings Nik; Dyer Thomas D; Kotea Navaratnam; Kowlessur Sudhir; Chitson Pierrot; Zimmert Paul; Blangero John; Jowett Jeremy B M *European journal of human genetics: EJHG* (2010), 18(11), 1243-7;
  - obesidad/obesidad sarcopénica, véase, por ejemplo, The enzyme CD38 (a NAD<sup>+</sup> glycohydrolase, EC 3.2.2.5) is necessary for the development of diet-induced obesity, Barbosa Maria Thereza P; Soares Sandra M; Novak Colleen M; Sinclair David; Levine James A; Aksoy Pinar; Chini Eduardo Nunes, *FASEB journal: publicación oficial de la Federation of American Societies for Experimental Biology* (2007), 21(13), 3629-39;
  - 20 - Síndrome metabólico, véase, por ejemplo, Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD<sup>+</sup> ase CD38: implications for cellular NAD<sup>+</sup> metabolism, protein acetylation, and treatment of metabolic syndrome, Escande Carlos; Nin Veronica; Price Nathan L; Capellini Verena; Gomes Ana P; Barbosa Maria Thereza; O'Neil Luke; White Thomas A; Sinclair David A; Chini Eduardo N *Diabetes* (2013), 62(4), 1084-93;
  - 25 - enfermedad renal terminal, véase, por ejemplo, A genome scan for all-cause end-stage renal disease in African Americans, Freedman, Barry I.; Bowden, Donald W.; Rich, Stephen S.; Valis, Christopher J.; Sale, Michele M.; Hicks, Pamela J.; Langefeld, Carl D. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* (2005), 20(4), 712-718;
  - dislipidemia, véase, por ejemplo, A genome-wide screen for interactions reveals a new locus on 4p15 modifying the effect of waist-to-hip ratio on total cholesterol, Surakka Ida; Isaacs Aaron; Karssen Lennart C; Laurila Pirkka-Pekka P; Middelberg Rita P S; Tikkanen Emmi; Ried Janina S; Lamina Claudia; Mangino Massimo; Igl Wilmar; y col. *PLoS genetics* (2011), 7(10), e1002333;
  - 30 - hipoacusia, véase, por ejemplo, Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction, Someya, Shinichi; Yu, Wei; Hallows, William C.; Xu, Jinze; Vann, James M.; Leeuwenburgh, Christiaan; Tanokura, Masaru; Denu, John M.; Prolla, Tomas A. *Cell (Cambridge, MA, Estados Unidos)* (2010), 143(5), 802-812;
  - 35 - esteatosis/ENA, véase, por ejemplo, Elevated microRNA-34a in obesity reduces NAD<sup>+</sup>(+) levels and SIRT1 activity by directly targeting NAMPT, Choi Sung-E; Fu Ting; Seok Sunmi; Kim Dong-Hyun; Yu Eunkyung; Lee Kwan-Woo; Kang Yup; Li Xiaoling; Kemper Byron; Kemper Jongsook Kim *Aging cell* (2013);
  - Enfermedad del Alzheimer, véase, por ejemplo, Nicotinamide riboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  regulated  $\beta$ -secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models, Gong Bing; Pan Yong; Vempati Prashant; Zhao Wei; Knable Lindsay; Ho Lap; Wang Jun; Sastre Magdalena; Ono Kenjiro; Sauve Anthony A; y col. *Neurobiology of aging* (2013), 34(6), 1581-8;
  - 40 - esclerosis múltiple, véase, por ejemplo, The importance of NAD<sup>+</sup> in multiple sclerosis, Penberthy, W. Todd; Tsunoda, Ikuo *Current Pharmaceutical Design* (2009), 15(1), 64-99;
  - trastornos neurocognitivos, véase, por ejemplo, CD38/cyclic ADP-ribose regulates astrocyte calcium signaling: implications for neuroinflammation and HIV-1-associated dementia, Banerjee Sugato; Walseth Timothy F; Borgmann Kathleen; Wu Li; Bidasee Keshore R; Kannan Mathur S; Ghorpade Anuja *Journal of neuroimmune pharmacology: The official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology* (2008), 3(3), 154-64;
  - 50 - neuropatía óptica, véase, por ejemplo, Axonal and cell body protection by nicotinamide adenine dinucleotide in tumor necrosis factor-induced optic neuropathy, Kitaoka, Yasushi; Hayashi, Yasuhiro; Kumai, Toshio; Takeda, Hiroyuki; Munemasa, Yasunari; Fujino, Hiromi; Kitaoka, Yuka; Ueno, Satoki; Sadun, Alfredo A.; Lam, Tim T. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* (2009), 68(8), 915-927;
  - osteoporosis posmenopáusica, véase, por ejemplo, CD38 is associated with premenopausal and postmenopausal bone mineral density and postmenopausal bone loss, Drummond Frances J; Mackrill John J; O'sullivan Kathleen; Daly Mary; Shanahan Fergus; Molloy Michael G *Journal of bone and mineral metabolism* (2006), 24(1), 28-35;
  - 55 - trastorno bipolar/esquizofrenia, véase, por ejemplo, Association analysis of the chromosome 4p15-p16 candidate region for bipolar disorder and schizophrenia, Christoforou, A.; Le Hellard, S.; Thomson, P. A.; Morris, S. W.; Tenesa, A.; Pickard, B. S.; Wray, N. R.; Muir, W. J.; Blackwood, D. H.; Porteous, D. J.; *Molecular Psychiatry* (2007), 12(11), 1011-1025;
  - 60 - enfermedad de Huntington, véase, por ejemplo, The gene coding for PGC-1 $\alpha$  modifies age at onset in Huntington's Disease, Weydt Patrick; Soyak Selma M; Gellera Cinzia; Didonato Stefano; Weidinger Claus; Oberkofler Hannes; Landwehrmeyer G Bernhard; Patsch Wolfgang *Molecular neurodegeneration* (2009), 4, 3;
  - 65 - diabetes, véase, por ejemplo, Evidence of a novel quantitative-trait locus for obesity on chromosome 4p in mexican Americans, Arya, Rector; Duggirala, Ravindranath; Jenkinson, Christopher P.; Almasy, Laura; Blangero,

- John; O'Connell, Peter; Stern, Michael P. American Journal of Human Genetics (2004), 74(2), 272-282;
- enfermedad de Hartnup, véase, por ejemplo, Hartnup disease, Jepson, John B.; Spiro, Mary Jane, Metabolic Basis of Inherited Disease (1960), 1338-64;
  - Pelagra, véase, por ejemplo, Pellagra: A clue as to why energy failure causes diseases? Williams, Adrian C.; Ramsden, David B. Medical Hypotheses (2007), 69(3), 618-628;
  - hiperpigmentación de la piel, véase, por ejemplo, Oxidation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide by melanin, Van Woert M H Life sciences (1967), 6(24), 2605-12;
  - neuropatía diabética, véase, por ejemplo, Functional and biochemical evidence indicating beneficial effect of Melatonin and Nicotinamide alone and in combination in experimental diabetic neuropathy, Negi Geeta; Kumar Ashutosh; Kaundal Ravinder K; Gulati Anil; Sharma Shyam S, Neuropharmacology (2010), 58(3), 585-92;
  - protección de la radiación, véase, por ejemplo, NAD<sup>+</sup> administration significantly attenuates synchrotron radiation X-ray-induced DNA damage and structural alterations of rodent testes, Sheng, Caibin; Chen, Heyu; Wang, Ban; Liu, Tengyuan; Hong, Yunyi; Shao, Jiaxiang; He, Xin; Ma, Yingxin; Nie, Hui; Liu, Na; y col. International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology (2012), 4(1), 1-9;
  - daño de la piel por UV, véase, por ejemplo, NAD in skin: therapeutic approaches for niacin, Benavente, Claudia A.; Jacobson, Myron K.; Jacobson, Elaine L. Current Pharmaceutical Design (2009), 15(1), 29-38;
  - psoriasis, véase, por ejemplo, In search for new antipsoriatic agents: NAD<sup>+</sup> topical composition, Wozniacka A; Szajerski P; Adamus J; Gebicki J; Sysa-Jedrzejowska A Skin pharmacology and physiology (2007), 20(1), 37-42;
  - enfermedad periodontal, véase, por ejemplo, CD38 expression in neutrophils from patients with localized aggressive periodontitis, Fujita Tsuyoshi; Kantarci Alpdogan; Warbington Martha L; Zawawi Khalid H; Hasturk Hatice; Kurihara Hidemi; Van Dyke Thomas E Journal of periodontology (2005), 76(11), 1960-5;
  - leucemia linfocítica crónica, véase, por ejemplo, CD38 as a molecular compass guiding topographical decisions of chronic lymphocytic leukemia cells, Deaglio, Silvia; Vaisitti, Tiziana; Zucchetto, Antonella; Gattei, Valter; Malavasi, Fabio Seminars in Cancer Biology (2010), 20(6), 416-423;
  - esclerosis lateral amiotrófica, véase, por ejemplo, Biochemical alterations associated with ALS, Lawton, Kay A.; Cudkovicz, Merit E.; Brown, Meredith V.; Alexander, Danny; Caffrey, Rebecca; Wulff, Jacob E.; Bowser, Robert; Lawson, Robert; Jaffa, Matt; Milburn, Michael V.; y col. Amyotrophic Lateral Sclerosis (2012), 13(1), 110-118;
  - enfermedad de Parkinson, véase, por ejemplo, Nicotinamide-N-methyltransferase is higher in the lumbar cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease, Aoyama K; Matsubara K; Kondo M; Murakawa Y; Suno M; Yamashita K; Yamaguchi S; Kobayashi S Neuroscience letters (2001), 298(1), 78-80;
  - amaurosis hereditaria de Leber, véase, por ejemplo, Mutations in NMNAT1 cause Leber congenital amaurosis and identify a new disease pathway for retinal degeneration, Koenekoop, Robert K.; Wang, Hui; Majewski, Jacek; Wang, Xia; Lopez, Irma; Ren, Huanan; Chen, Yiyun; Li, Yumei; Fishman, Gerald A.; Genead, Mohammed; y col., Nature Genetics (2012), 44(9), 1035-1039;
  - resistencia a la insulina, véase, por ejemplo, Nicotinamide Mononucleotide, a Key NAD<sup>+</sup> Intermediate, Treats the Pathophysiology of Diet- and Age-Induced Diabetes in Mice, Yoshino, Jun; Mills, Kathryn F.; Yoon, Myeong Jin; Imai, Shin-ichiro, Cell Metabolism (2011), 14(4), 528-536;
  - diabetes de tipo I, véase, por ejemplo, The use of nicotinamide in the prevention of type 1 diabetes, Elliott, R. B.; Pilcher, C. C.; Stewart, A.; Fergusson, D.; McGregor, M. A. Annals of the New York Academy of Sciences (1993), 696 (Immunosuppressive and Antiinflammatory Drugs), 333-41.

### Sumario de la invención

En resumen, en un aspecto, la presente invención desvela compuestos de Fórmula I



Fórmula I

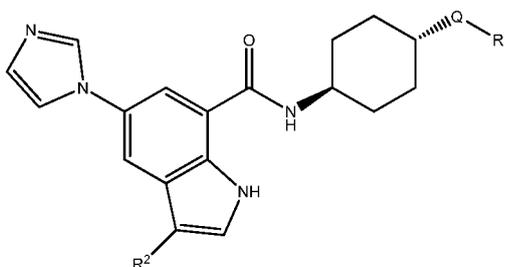
- en la que Q es O, NH, N(H)C(O) o C(O)N(H);
  - R<sup>1</sup> es alquil C<sub>1-5</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> en la que dicho alquilo puede comprender porciones de cadena lineal, porciones de cadena ramificada, porciones de cicloalquilo, y en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con un OH u OCH<sub>3</sub> y en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> además está opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de flúor; y R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o halógeno.
- En otro aspecto, la presente invención desvela sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I.

En otro aspecto, se desvela un procedimiento para tratar una enfermedad o afección que se beneficia de un aumento de NAD<sup>+</sup>, que comprende la administración de un compuesto o sal de la invención.

### Descripción detallada de la invención

Preferentemente, R<sup>2</sup> es H o Cl. Más preferentemente R<sup>2</sup> es H.

- 5 Preferentemente, los compuestos de Fórmula I tienen la orientación trans en el anillo de ciclohexilo representado a continuación.



- 10 La presente invención se refiere al descubrimiento de determinados inhibidores de la enzima CD38 que se pueden usar para enfermedades en que se sobreexpresa CD38 o en que elevar los niveles de NAD<sup>+</sup> tendrá efectos beneficiosos al atenuar la progresión de la enfermedad. Los inventores muestran en este caso compuestos que posiblemente inhiben a CD38 y elevan los niveles de NAD<sup>+</sup> en sangre y en los tejidos cuando se administran a roedores. Estos inhibidores pueden usarse para tratar una diversidad de enfermedades debido a que NAD<sup>++</sup> tiene un papel en el metabolismo energético, el estrés oxidativo, la homeostasis del Ca<sup>++</sup>, la transcripción de genes, la función de las mitocondrias y la apoptosis celular. Los ejemplos de enfermedades que pueden beneficiarse de la administración de inhibidores de CD38 se proporcionan en la sección de antecedentes.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (ENA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y artritis reumatoide (AR).

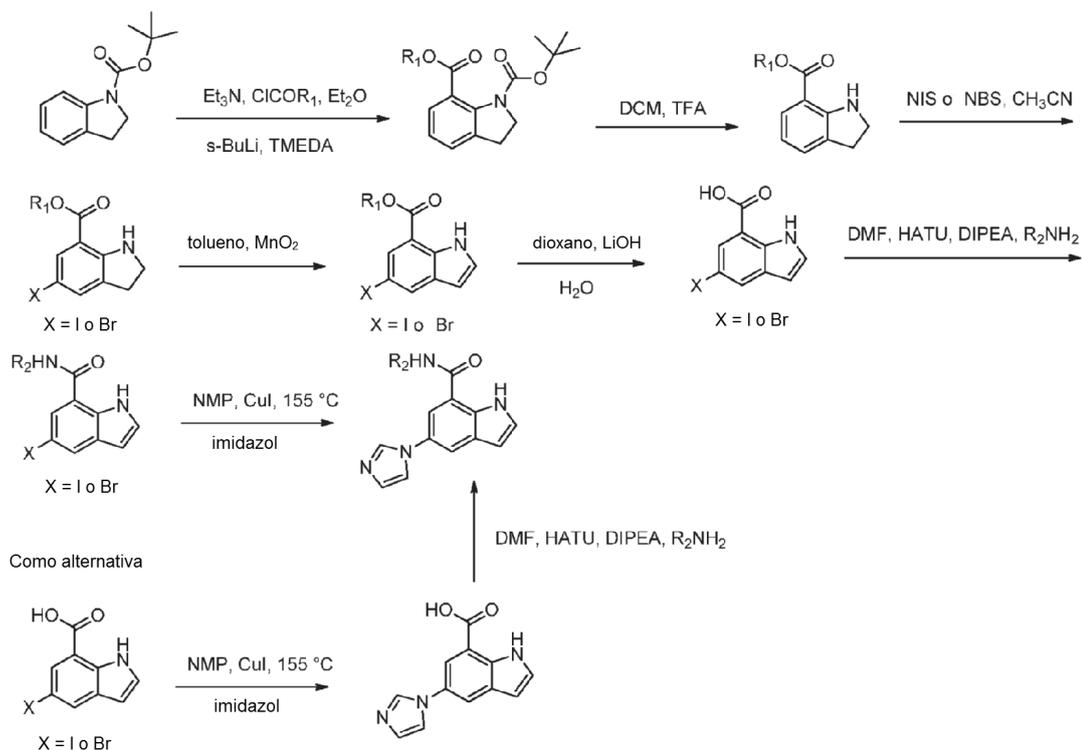
### Ejemplos

- 20 Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos, que incluyen procedimientos sintéticos convencionales bien conocidos. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se exponen a continuación y después se preparan los compuestos específicos de la invención en los Ejemplos de tratamiento.

- 25 En todos los esquemas descritos a continuación, los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los procedimientos normalizados de la síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de síntesis del compuesto usando procedimientos que son fácilmente evidentes para los expertos en la materia. La selección de los procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deben ser consistentes con la preparación de los compuestos de Fórmula (I).

- 30 Los expertos en la materia reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida puede efectuarse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

## Esquema 1

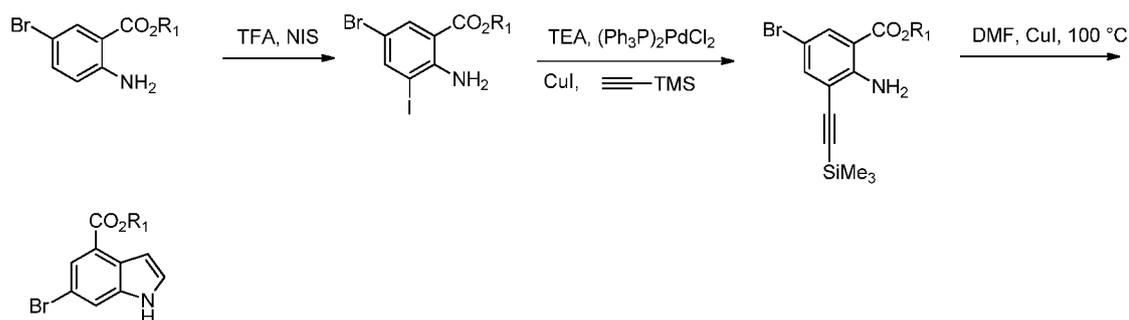


Los expertos en la materia reconocerán que un procedimiento mediante el cual pueden sintetizarse los imidazindoles, como se representa en la Fórmula (I), es a partir de indolinas protegidas con N de forma apropiada. La desprotonación dirigida a través de un reactivo de organolitio como sec-butilitio en un disolvente adecuado como el éter dietílico, típico pero no limitativo, seguida de la acilación con un cloroformiato de alquilo como el cloroformiato de metilo genera la indolina 7-carbonilada. Después, el grupo protector puede retirarse en condiciones ácidas como el TFA, típico pero no limitante, para dar la indolínica NH. La halogenación puede llevarse a cabo con NIS o NBS, típico pero no limitativo, para proporcionar las indolinas 5-halogenadas. Después, el éster puede hidrolizarse con hidróxido de litio o sodio en un disolvente adecuado como el dioxano, típico pero no limitativo, que genera el ácido. Después, la amida se forma por reacción con una amina adecuada en presencia de una base como DIPEA y un reactivo de acoplamiento como HATU que proporciona la amida, típica pero no limitativa. Después el imidazol se sintetiza usando un disolvente adecuado como NMP en presencia de sal metálica como el yoduro de cobre y el imidazol en condiciones térmicas, típico pero no limitativo. El orden de las etapas sintéticas también puede cambiarse de manera que el imidazol se pueda añadir después de la reacción de hidrólisis.

(Esquema 1).

Un experto en la materia reconocerá que existen rutas sintéticas alternativas para construir el núcleo de indol como se representa en la Fórmula (I).

## Esquema 2

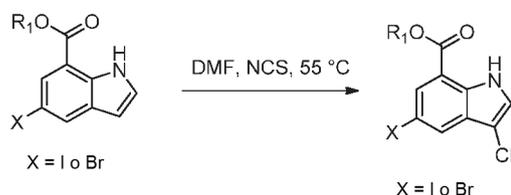


20

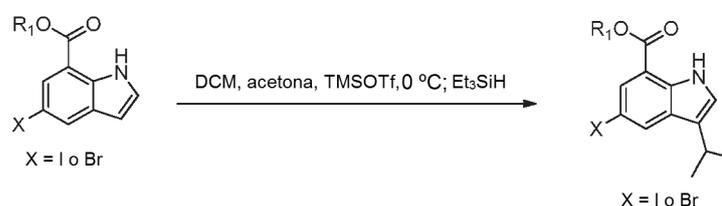
Por ejemplo, la reacción de un éster bromoantranílico en condiciones de halogenación, como NIS en condiciones

ácidas, típica pero no limitante, proporciona el éster 3-yodo-5-bromoantranílico. Una reacción de acoplamiento catalizada por metal, como con paladio, con trimetilsililacetileno en presencia de una base orgánica como trietilamina y yoduro de cobre, condiciones típicas pero no limitantes, produce el indol deseado. Después, el indol puede convertirse en imidazoindol usando las condiciones mencionadas anteriormente (Esquema 2).

5

**Esquema 3**

Como alternativa



Un experto en la materia reconocerá que los indoles sustituidos en C3 pueden sintetizarse a partir del núcleo de indol mencionado anteriormente. Por ejemplo, el tratamiento del 5-bromo o 5-yodoindol con NCS en DMF genera térmicamente el 3-cloroindol, típico pero no limitativo. Como alternativa, la reacción del 5-bromo o 5-yodoindol con una cetona como acetona en condiciones de ácido de Lewis como TMSOTf seguido de reducción con trietilsilano, típico pero no limitativo, proporciona los indoles 3-alkilo sustituidos que pueden convertirse en imidazoindoles en condiciones similares a las descritas anteriormente (Esquema 3).

10

**Abreviaturas**

15

Como se usa en el presente documento los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en las referencias científicas contemporáneas, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. De forma específica, se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

g (gramos);	mg (miligramos)
l (litros);	ml (mililitros);
μl (microlitros);	N (normal);
M (molar);	mM (milimolar);
Hz (Hercio);	MHz (megahercio);
mol (moles);	mmol (milimoles);
ta (temperatura ambiente);	min (minuto(s));
h (hora(s));	d (día);
EM (espec. de masas);	CLEM (cromatografía líquida espectrometría de masas);
IEN (ionización por electronebulización);	SFC (cromatografía de fluidos supercríticos);
TLC (cromatografía de capa fina);	Fr (factor de retención);
HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento);	
UV (ultravioleta);	ee (exceso enantiomérico);
VCD (dicroísmo circular vibracional);	PS (soportado en polímero);
NH <sub>4</sub> Cl (cloruro de amonio);	THF (tetrahidrofurano);
MP-TSOH (poliestireno macroporoso	ácido p-toluenosulfónico soportado en resina);
NaH (hidruro sódico);	NaBH <sub>4</sub> (borohidruro sódico);
ZnI <sub>2</sub> (yoduro de zinc);	TMSCN (trimetilsililcianida);
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (paladio tetraquitrifenilfosfina);	

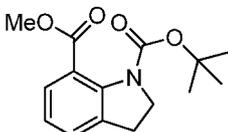
(continuación)

LiOH (hidróxido de litio);	LiBH <sub>4</sub> (borohidruro de litio);
CuCN (cianuro de cobre);	NH <sub>4</sub> OH (hidróxido de amonio);
NBS (N-bromosuccinimida);	JLR (reactor de laboratorio encamisado);
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> o DCM (cloruro de metileno);	NaOH (hidróxido sódico);
TEA (trietilamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
CDCl <sub>3</sub> (cloroformo deuterado);	CD <sub>3</sub> OD (metanol deuterado);
SiO <sub>2</sub> (sílice);	DMSO (dimetilsulfóxido);
EtOAc (EtOAc);	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (sulfato sódico);
HCl (ácido clorhídrico);	CHCl <sub>3</sub> (cloroformo);
DMF (N,N-dimetilformamida);	FA (ácido fórmico);
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (carbonato de cesio);	Me (metilo);
Et (etilo);	EtOH (etanol);
MeOH (metanol);	t-Bu ( <i>tert</i> -butilo);
Et <sub>2</sub> O (éter dietílico);	N <sub>2</sub> (nitrógeno);
sat. (saturado);	MgSO <sub>4</sub> (sulfato de magnesio);
NaHCO <sub>3</sub> (bicarbonato sódico);	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (carbonato sódico);
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (carbonato potásico);	TMEDA (tetrametil etilen diamina);
IPA (alcohol isopropílico);	NCS (N-clorosuccinimida)
n-BuLi (n-butilitio);	NMP (N-metil-2-pirrolidona);
HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio);	MCPBA (ácido m-cloroperbenzoico);
DIEA (diisopropilamino);	PTSA (ácido p-tolueno sulfónico);
MeCN o CH <sub>3</sub> CN (acetonitrilo);	CsF (fluoruro de cesio);
DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo);	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (ácido sulfúrico);
Zn(CN) <sub>2</sub> (cianuro de zinc);	dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)
TBME (t-butil metil éter);	
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (O)).	
DMI (dimetilisosorbida)	atm (atmósfera);
Brett phos (2-(dodiclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo);	
DMEA (dimetilaminoetanol);	CuI (yoduro de cobre);
(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> (cloruro de bistrifenilfosfina paladio (II))	
s-BuLi (sec-butillitio); MnO <sub>2</sub> (dióxido de manganeso)	NIS (N-yodosuccinimida);

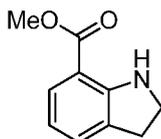
A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizaron en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. Los reactivos empleados sin detalles sintéticos están disponibles comercialmente o se fabrican de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. Todos los compuestos que contienen quiralidad central o axial son racémicos, a menos que se indique lo contrario.

El análisis UPLC-EM se realizó en un sistema Waters Acquity UPLC usando una columna Waters BEH C18 con dimensiones de 2,1 x 50 mm a 40 °C o en una columna Phenomenex Kinetex de 1,7 um 2,1 x 50 mm XB-C18 100A a 40 °C. Se realizó un bucle parcial de 0,5 µl con inyección de sobrellenado de aguja, y se realizó una detección de UV de 210 a 350 nm haciendo un barrido a 40 Hz en un detector Waters Acquity PDA. Se implementó un gradiente de agua + ácido fórmico al 0,2 % v/v (disolvente A)/acetonitrilo + ácido fórmico al 0,15 % v/v (disolvente B) con condiciones iniciales del 95/5 % (A/B) al 1/99 % durante 1,10 min, y se mantuvo hasta 1,5 min. Se usó un caudal de 1 ml/min. El análisis espectral de masas se realizó en un Waters Acquity SQD con una exploración electrónica alternativa/positiva de electropulverización o ionización atmosférica desde 125-1000 amu, con un tiempo de exploración de 105 mseg, y un retardo entre exploraciones de 20 mseg.

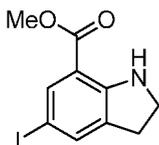
Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se adquirieron en un espectrómetro de RMN Varian Inova 400 MHz o Bruker AS400. Las muestras se disolvieron en Cloroformo-d deuterado al 99,9 %, DMSO-d<sub>6</sub> o Metanol-d<sub>4</sub>, como se indica para cada muestra. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ unidades). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadrupleto), quint. (quintupleto), m (multiplete) o a (amplio).

**Ejemplo 1: N-((1*r*,4*r*)-4-((2-Hidroxi-2-(trifluorometil)butil)amino)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida**A. Indolin-1,7-dicarboxilato de 1-*t*-butil-7-metilo

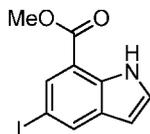
- 5 Una suspensión 1,4 M de sec-butilitio (200 ml, 280 mmol) se añadió durante 25 min a una suspensión agitada mecánicamente de indolin-1-carboxilato de *t*-butilo (55,7 g, 254 mmol), TMEDA (100 ml, 663 mmol) y Et<sub>2</sub>O (1,1 l) a -75 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 90 min. La suspensión espesa se añadió mediante una cánula durante 20 min a una solución agitada mecánicamente de cloroformiato de metilo (100 g, 1,06 mol) en Et<sub>2</sub>O (650 ml) que mantuvo la temperatura de reacción entre -55 a -50 °C. La suspensión se agitó a -77 °C durante
- 10 45 min, se calentó a -20 °C durante 1,5 h y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (60 ml) durante 20 min (temperatura aumentada a 4 °C). La mezcla de reacción se agitó 20 min y se vertió en agua enfriada con hielo (3 l). Las capas se separaron y la fase de Et<sub>2</sub>O se lavó con Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> al 10 % (1 l), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró mediante un rotovap expulsado con heptano. El sólido se trituroó con heptano y se filtró para proporcionar 7-metil indolin-1,7-dicarboxilato de 1-*t*-butilo (47 g, 169 mmol) en forma de un sólido de color beis: RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>)
- 15  $\delta$ : 7,50 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,28 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,02 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 4,12 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,08 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 1,51 (2, 9H). CLEM: (ES API) MH<sup>+</sup> = 278.

B. Trifluoroacetato de indolin-7-carboxilato de metilo.

- 20 Una solución de 7-metil indolin-1,7-dicarboxilato de 1-*t*-butilo (47 g, 169 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió TFA (100 ml). La solución se agitó durante 4 h con calentamiento a ta y se concentró por rotovap expulsado dos veces con CH<sub>3</sub>CN y una vez con Et<sub>2</sub>O. El sólido resultante se trituroó con Et<sub>2</sub>O (35 ml) y los sólidos se recogieron por filtración. Un segundo cultivo se obtuvo de una manera similar a partir de los licores madre. Los dos lotes se combinaron para proporcionar la sal trifluoroacetato de indolin-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color beis (41 g, 141 mmol): RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,52 (s a, 2H), 7,75 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,39 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7,02 (t a, 1H, *J* = 8 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,90 (t, 2H, *J* = 9 Hz), 3,22 (t, 2H, *J* = 9 Hz). CLEM: (ES API) MH<sup>+</sup> = 178.
- 25

C. 5-Yodoindolin-7-carboxilato de metilo

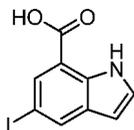
- 30 Una suspensión en agitación de la sal trifluoroacetato de indolin-7-carboxilato de metilo (41 g, 141 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (600 ml) se enfrió a -17 °C y se añadió en porciones NIS (35 g, 156 mmol) durante 20 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 40 min a -12 °C y se inactivó mediante la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 % (250 ml). La suspensión se agitó durante 15 min a 0 °C y los sólidos se recogieron por filtración. Un segundo cultivo de cristales se obtuvo a partir de los licores madre y se recristalizó en heptano caliente. Los sólidos combinados se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante una noche para proporcionar 5-yodoindolin-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (31 g, 102 mmol).
- 35 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,52 (s a, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,15 (s a, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (t, 2H, *J* = 9 Hz), 3,05 (t, 2H, *J* = 9 Hz). CLEM: (ES API) MH<sup>+</sup> = 304.

D. 5-Yodo-1H-indolo-7-carboxilato de metilo

- 40 Una solución en agitación de 5-yodoindolin-7-carboxilato de metilo (31 g, 102 mmol) en tolueno (625 ml) se cargó con MnO<sub>2</sub> (46 g, 529 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 h y se mantuvo a 75 °C durante

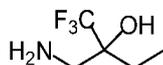
1,5 h. La mezcla se enfrió a 30 °C y se filtró aclarando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró mediante rotovap para proporcionar 5-yodo-1H-indolo-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (27,5 g, 91 mmol). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,3 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,94 (s, 3H). CLEM: (ES API) MH<sup>+</sup> = 302.

5 E. Ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico



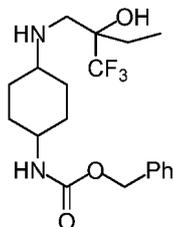
Una solución 3 M de NaOH (60 ml, 180 mmol) se añadió a una solución en agitación de 5-yodo-1H-indolo-7-carboxilato de metilo (7,5 g, 24,91 mmol) en MeOH (60 ml); se añadió THF (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró mediante rotovap y se acidificó con HCl concentrado (20 ml).  
 10 Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (6,8 g, 23,69 mmol). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,3 (s a, 1H), 11,2 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,51 (m, 1H). CLEM: (ES API) MH<sup>-</sup> = 286.

F. Clorhidrato de 2-(aminometil)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol



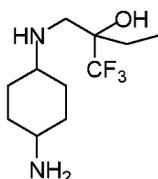
15 A una solución de éter dietílico (5 ml) de 2-hidroxi-2-(trifluorometil)butanonitrilo (500 mg, 3,27 mmol) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió lentamente LiAlH (7,18 ml, 7,18 mmol) (solución 1,0 M en THF). Después, la mezcla resultante se agitó a ta durante el fin de semana. La mezcla se inactivó con 0,5 ml de agua a 0 °C, después se añadieron 0,5 ml de NaOH al 15 % seguido de 2,5 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1,5 h, después se filtró y se lavó con abundancia de éter. Después de eso, se añadieron lentamente 2 ml de una solución 4,0 N de HCl en  
 20 dioxano y se agitó durante 30 min. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar clorhidrato de 2-(aminometil)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (530 mg, 2,74 mmol) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,14 (s a, 3H), 6,76 (s a, 1H), 3,04 (m, 2H), 1,78 (c, J = 7,53 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,40 Hz, 3H). CLEM: (ES API) MH<sup>+</sup> = 158 (ELSD).

G. (4-((2-Hidroxi-2-(trifluorometil)butil)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo



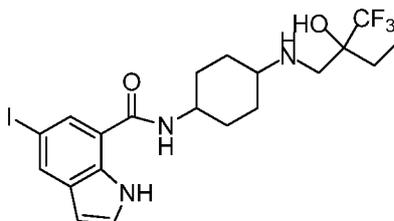
25 A una mezcla de 1,2-DCE (80 ml) de clorhidrato de 2-(aminometil)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (1,72 g, 8,90 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (2,0 g, 8,09 mmol), se le añadieron tamices moleculares de 4Å (8,0 g) y Et<sub>3</sub>N (1,35 ml, 9,71 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a ta, momento en el cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,06 g, 9,71 mmol) seguido de unas gotas de ácido acético. La mezcla se agitó durante  
 30 una noche, después se filtró a través de celite. El filtrado se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. seguido de secado sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó en el ISCO Combiflash (MeOH al 0-15 %/DCM con NH<sub>4</sub>OH al 1%) produciendo una mezcla diastereomérica de (4-((2-hidroxi-2-(trifluorometil)butil)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo (2,4 g, 6,18 mmol) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,29 - 7,44 (m, H), 5,11 (dos singletes, 2H), [4,82 (m), 4,63 (m), formando en conjunto 1H], [3,97 (m), 3,75 (m), formando en conjunto 1H], 3,07 (m, 1H) 2,09 - 2,45 (m, 2H), 1,93 - 2,13 (m, 2H), 1,41 - 1,90 (m, 6H),  
 35 1,10 - 1,31 (m, 2H), 0,84 - 1,05 (m, 3H). CLEM: (ES API) M<sup>+</sup>H = 389.

H. 2-(((4-Aminociclohexil)amino)metil)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol



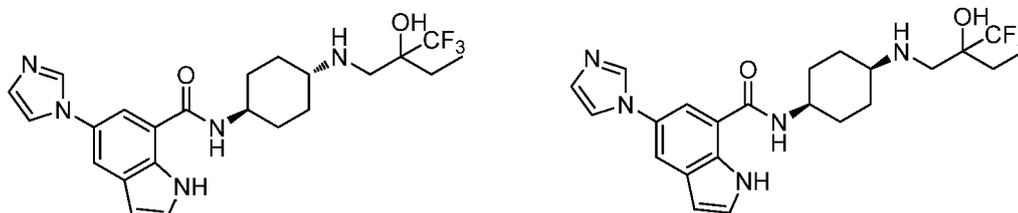
5 A una solución de metanol (30 ml) de 4-((2-hidroxi-2-(trifluorometil)butil)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo (2,4 g, 6,18 mmol), se le añadió Pd/C (0,986 g, 0,927 mmol, 10 % sobre carbono). La mezcla se desgasificó en atmósfera de N<sub>2</sub> y después se agitó en un globo de H<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-(((4-aminociclohexil)amino)metil)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (1,85 g, 7,28 mmol) en forma de un sólido de color blanco contaminado con una cantidad traza de Pd. RMN 1H (METANOL-d<sub>4</sub>) δ: 2,33 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,79 - 2,15 (m, 6H), 1,44 - 1,75 (m, 4H), 1,10 (d, J = 7,03 Hz, 3H). CLEM: (ES API) MH+ = 255 (ELSD).

I. N-(4-((2-Hidroxi-2-(trifluorometil)butil)amino)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida

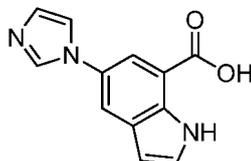


10 A una solución de DMF (10 ml) de ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (400 mg, 1,39 mmol) se le añadió HATU (636 mg, 1,67 mmol) seguido de base de Hunig (0,487 ml, 2,79 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min antes de añadirse 2-(((4-aminociclohexil)amino)metil)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (532 mg, 2,09 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó durante una noche, momento en el cual la reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> seguido de agua. Después de diluirse con DCM, las dos fases se repartieron, y la acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>.  
15 Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto como una mezcla *cis/trans* que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,2 (s a, 1H), 8,04, 8,13 (2 singletes, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,54 - 7,65 (2 muestras de m, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 6,17 - 6,51 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,40 - 2,52 (m, 2H), 1,50 - 2,15 (m, 8H), 1,20 - 1,33 (m, 2H), 0,88 - 1,01 (m, 3 H). CLEM: (ES API) MH+ = 524.

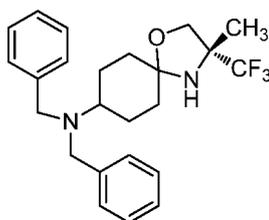
20 J. N-((1r,4r)-4-((2-hidroxi-2-(trifluorometil)butil)amino)ciclohexil)-5-(1Himidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida y N-((1s,4s)-4-((2-hidroxi-2-(trifluorometil)butil)amino)ciclohexil)-5-(1Himidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida



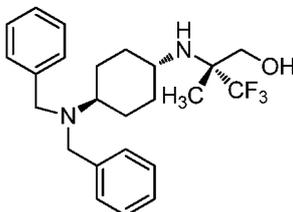
25 Una solución de NMP (12 ml) que contenía N-(4-((2-hidroxi-2-(trifluorometil)butil)amino)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida (695 mg, 1,33 mmol), yoduro de cobre (I) (25,3 mg, 0,13 mmol) e imidazol (226 mg, 3,32 mmol) se calentó a 155 °C durante 8 h. La solución heterogénea de color oscuro se filtró 2x para retirar los sólidos y el líquido de color ámbar se purificó directamente en el HPLC semi-prep. Agilent (ACN al 20-95 %/NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %/H<sub>2</sub>O) usando un columna XBridge 30x150 mm C18. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron produciendo  
30 N-((1r,4r)-4-((2-hidroxi-2-(trifluorometil)butil)amino)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (40 mg, 0,07 mmol) en forma de un sólido de color pardo y N-((1s,4s)-4-((2-hidroxi-2-(trifluorometil)butil)amino)ciclohexil)-5-(1 H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (51 mg, 0,10 mmol) también en forma de un sólido de color pardo. Trans: RMN 1H (MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8,09 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 7,13 (s a, 1H), 6,59 (d, J = 3,12 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,37-2,50 (m, 1H), 2,02 (t, J = 10,6 Hz, 4H), 1,61-1,82 (m, 2H), 1,37-1,55 (m, 2H), 1,18-1,35 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,42 Hz, 3H). CLEM (ES API) MH+ = 464. Cis: RMN 1H (MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8,09 (s a, 1H),  
35 7,86 (d, J = 1,37 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 3,12 Hz, 1H), 7,13 (s a, 1H), 6,59 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 8,20 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,61-2,75 (m, 2H), 1,52-1,96 (m, 10H), 0,95 (t, J = 7,42 Hz, 3H). CLEM (ES API) MH+ = 464.

**Ejemplo 2: 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1R,4r)-4-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida****A. Ácido 5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxílico**

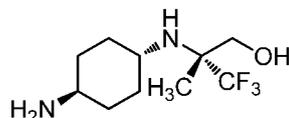
- 5 Se pusieron ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (1,5 g, 5,23 mmol), imidazol (1,067 g, 15,7 mmol), yoduro de cobre (I) (0,100 g, 0,523 mmol) y carbonato potásico (2,167 g, 15,7 mmol) en un tubo de vidrio de paredes espesas y se añadió NMP (15 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 160 °C durante 20 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con 20 ml de MeOH y se filtró a través de una capa de celite, aclarándose con MeOH. La retirada del MeOH y NMP al vacío proporcionó un aceite de color oscuro. Después, el material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (HPLC semiprep. Agilent, (ACN al 5-60 %/NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %/H<sub>2</sub>O) usando un XBridge 30x150 mm columna C18, para proporcionar, después de la retirada de disolventes al vacío, ácido 5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxílico en forma de un sólido de color pardo oscuro. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,2 (s, a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,37 (s, a, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,43 (m, 1H); CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 228.

**B. (R)-N,N-Dibencil-3-metil-3-(trifluorometil)-1-oxa-4-azaespiro[4,5]decan-8-amina**

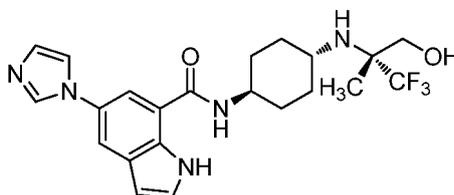
- 15 Se puso 1,00 g (5,57 mmol) de la sal HCl de (R)-2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol (preparación mediante el procedimiento de Simon, J. y col., Organic Letters 2012, 604-607) en un tubo cerrado herméticamente y se suspendió con 2 ml de 1,4-dioxano y 10 ml de tolueno. Se añadió trietilamina (0,854 ml, 6,13 mmol), seguido de 4-(dibencilamino)ciclohexanona (1,389 g, 4,73 mmol) y *p*-TsOH (0,212 g, 1,114 mmol). Se añadieron tamices moleculares de 4Å activados y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 26 h. La reacción se enfrió a ta, los tamices se retiraron por filtración y los disolventes se retiraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente sin un tratamiento por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO Combiflash Rf, columna de 40 g de gel de sílice, SS: elución de gradiente de EtOAc al 0-50 % en hexanos, tiempo de ejecución de 15 min) para proporcionar (R)-N,N-dibencil-3-metil-3-(trifluorometil)-1-oxa-4-azaespiro[4,5]decan-8-amina como una mezcla inseparable de diastereómeros. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,34 (m, 4H), 7,25 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,77-1,48 (m, 9H), 1,39 (m, 3H), 1,26 (m, 1H); CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 419.

**C. (R)-2-(((1r,4R)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol**

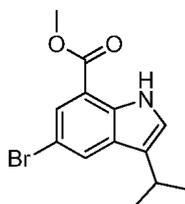
- 30 Se disolvió (R)-N,N-dibencil-3-metil-3-(trifluorometil)-1-oxa-4-azaespiro[4,5]decan-8-amina (1,07 g, 2,56 mmol) en 20 ml de THF anhidro. Se añadió hidruro de litio y aluminio (7,67 ml, 7,67 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 18 h. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 290 µl de agua, seguido de 290 µl de NaOH al 15 % y después 870 µl de agua. La reacción en bruto se agitó 5 min, después se filtró para retirar las sales de aluminio. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo claro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO Combiflash Rf, columna de 24 g de gel de sílice, EtOAc al 10-50 %/hexanos) para proporcionar el isómero *cis* (R)-2-(((1s,4S)-4-(dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol y el isómero *trans* (R)-2-(((1r,4R)-4-(dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol en forma de un sólido de color blancos. Isómero *Trans*: RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,38-7,19 (m, 10H), 3,61 (s, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,66 (t, 1H, J = 11,1), 2,47 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,56-1,36 (m, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,06 (m, 2H); CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 421.

D. (R)-2-(((1R,4R)-4-aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol

Se disolvió (R)-2-(((1R,4R)-4-(dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol (675 mg, 1,605 mmol) en 5 ml de EtOH absoluto y se colocó en un tubo de vidrio de paredes espesas. Se añadió un catalizador de Pearlman (113 mg, 0,161 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno 3 veces, después se presurizó con H<sub>2</sub> a 0,28 MPa y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador, aclarando con EtOAc y los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar (R)-2-(((1R,4R)-4-aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,51 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,88 (m, 5H), 1,69-1,49 (m, 5H), 1,28-1,15 (m, 5H); CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 241.

E. 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1R,4r)-4-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida

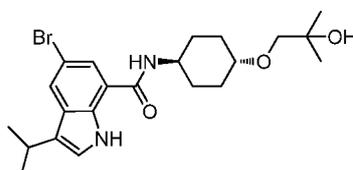
Se disolvió ácido 5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxílico (72 mg, 0,317 mmol) en una mezcla de 2 ml de DMF anhidra y 1 ml de NMP. Se añadió trietilamina (0,132 ml, 0,951 mmol), seguido de HATU (133 mg, 0,349 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min, después, se añadió (R)-2-(((1R,4R)-4-aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol (80 mg, 0,333 mmol) en forma de un sólido. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó directamente sin un tratamiento por HPLC preparativa de fase inversa (HPLC semi-prep. Agilent, (ACN al 20-95 %/NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %/H<sub>2</sub>O) usando un XBridge 30x150 mm columna C18), después de la retirada de disolventes al vacío, 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1R,4r)-4-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,3 (s, a, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,42 (s, a, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,52 (s, a, 1H), 5,06 (s, a, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,86 (m, 5H), 1,40 (c, 2H, J = 12,4), 1,18 (m, 5H); CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 450.

**Ejemplo 3: N-((1R,4r)-4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxamida**A. 5-Bromo-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxilato de metilo

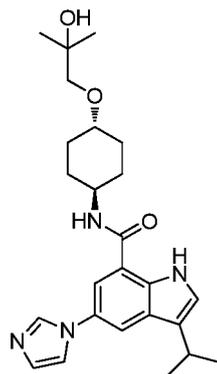
Se disolvió propan-2-ona (300 mg, 5,17 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Después, se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (525 mg, 2,361 mmol) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó 3 min, después se añadió en una porción 5-bromo-1H-indolo-7-carboxilato de metilo (ejemplo 4 etapa C) (500 mg, 1,968 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió gota a gota trietilsilano (0,654 ml, 3,94 mmol) y la reacción se dejó en agitación y se calentó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y los orgánicos posteriores se lavaron con bicarbonato sódico saturado. Los extractos orgánicos se separaron de la mezcla acuosa y se concentraron directamente sobre gel de sílice. La muestra preabsorbida, después se purificó en un ISCO Combiflash, que eluyó con EtOAc al 0-50 %/hexanos. El pico de producto deseado se recogió y se concentró a sequedad. Se determinó mediante RMN y CLEM que el producto era 5-bromo-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxilato de metilo al 70 % puro aproximadamente (264 mg, 0,891 mmol). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,1 (s, a, 1H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,17 (quint., J = 6,8 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

B. Ácido 5-bromo-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxílico

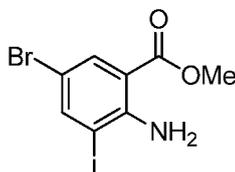
5 Se combinó 5-bromo-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxilato de metilo (264 mg, 0,891 mmol) con hidrato de hidróxido de litio (41,1 mg, 0,981 mmol), agua (1,5 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) con agitación. La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 h, después a ta durante una noche. La reacción se concentró a sequedad y se secó adicionalmente a alto vacío durante una noche. Se determinó que el producto aislado en bruto tenía una pureza de aproximadamente el 70 %, lo que resultó del uso de un material de partida impuro para la reacción, proporcionando la sal de litio el ácido 5-bromo-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxílico (258 mg, 0,624 mmol). CLEM (ES API) MH<sup>-</sup> = 280, 282.

C. 5-Bromo-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxamida

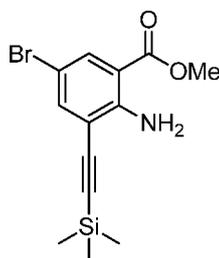
10 Se combinó ácido 5-bromo-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxílico (100 mg, 0,354 mmol) con HATU (148 mg, 0,390 mmol) y DIEA (~50 mg) en DMF (3 ml). La reacción se agitó durante 10 min, después se añadieron 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol (73,0 mg, 0,390 mmol) y ~51 mg de DIEA a la mezcla en agitación. Esta se dejó en agitación durante una noche a ta. La reacción en bruto se concentró a sequedad en el evaporador V10 para retirar la DMF. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y los orgánicos posteriores se lavaron con bicarbonato sódico saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se separaron de los acuosos, se trataron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto deseado con impurezas, que proporcionaron 5-bromo-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxamida (80 mg, 0,177 mmol), que después se usó en la reacción siguiente. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,0 (s a, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,05-3,29 (m, 4H), 2,04 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,33-1,49 (m, 2H), 1,14-1,31 (m, 8H), 1,02-1,10 (m, 6H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 451, 453.

D. N-((1r,4r)-4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxamida

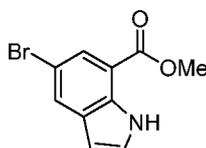
25 Se puso 5-bromo-N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxamida (80 mg, 0,177 mmol) en un recipiente de reacción para microondas con 1H-imidazol (48,3 mg, 0,709 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49,0 mg, 0,354 mmol), yoduro de cobre (I) (6,75 mg, 0,035 mmol) y NMP (2 ml). Esta mezcla se calentó a 120 °C durante 4 h en el microondas, después a 160 °C durante un adicional de 12 h. Después, la reacción se filtró a través de un filtro de PTFE fino antes de la purificación en un gradiente de 20-95 % (NH<sub>4</sub>OH en H<sub>2</sub>O al 1 %):CH<sub>3</sub>CN Agilent. El pico de producto deseado se recogió y se concentró a sequedad. Después, se añadió éter etílico y los sólidos que persistieron se retiraron por filtración para dar el producto deseado N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-3-isopropil-1H-indolo-7-carboxamida (18 mg, 0,039 mmol). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,0 (s a, 1H), 8,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 3,14-3,28 (m, 2H), 2,05 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,21-1,34 (m, 2H), 1,07 (s, 6H), CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 439.

**Ejemplo 4: 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1s,4s)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida****A. 2-Amino-5-bromo-3-yodobenzoato de metilo.**

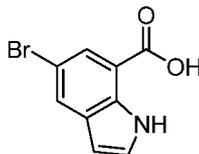
5 A una solución en agitación de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (5 g, 21,73 mmol) en TFA (20 ml, 260 mmol) se le añadió NIS (4,99 g, 22,17 mmol) en una porción. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x), ditionita sódica ac. al 10 % (2x) y salmuera (1x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (7,47 g, 18,89 mmol, ~ 90 % de pureza) en forma de un sólido de color pardo oscuro. CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 356 y 358 para isótopos Br.

**10 B. 2-Amino-5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.**

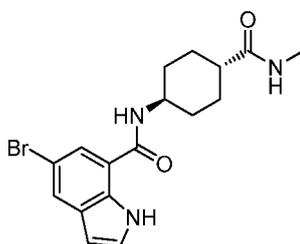
15 A una solución de 2-amino-5-bromo-3-yodobenzoato de metilo (7,47 g, 20,99 mmol) en TEA (40 ml, 287 mmol) se le añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,884 g, 1,259 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,240 g, 1,259 mmol). La mezcla se agita en atmósfera de N<sub>2</sub> durante aproximadamente 5 min y se añadió trimetilsililacetileno (3,83 ml, 27,3 mmol). La mezcla se agita a ta durante ~ 1 h. La reacción se siguió de CLEM (solo 6 % de producto después de 1 h). Después, la mezcla se transfirió en un tubo de presión y se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicional (0,14 g, 0,199 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,036 g, 0,189 mmol). La mezcla se purgó con N<sub>2</sub> durante 1 min, y después se calentó a 60 °C durante 2 h (la CLEM mostró monoalquino al 54 % y bisalquino al 35 %). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se lavó con agua (2x) y salmuera (1x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna de 120 g ISCO) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-5 %/hexano para producir una mezcla de 2-amino-5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo y 2-amino-3,5-bis((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo (relación de 4,2 a 1 mediante RMN 1H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 326 y 328 para producto monoalquino de isótopos Br; y CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 344 producto bisalquino.

**25 C. 5-Bromo-1H-indolo-7-carboxilato de metilo.**

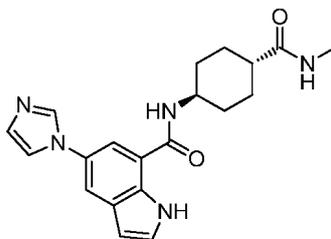
30 Una mezcla de 2-amino-5-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo (500 mg, 1,53 mmol; contaminado con ~ 20 % de 2-amino-3,5-bis((trimetilsilil)etnil)benzoato) de metilo y 2 equiv. de CuI (584 mg, 3,07 mmol) en DMF (4 ml) se mostraron en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 80 min. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó con Et<sub>2</sub>O y EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-15 %-hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 254 y 256 para isótopos Br.

D. Ácido 5-bromo-1H-indolo-7-carboxílico.

5 A una solución de 5-bromo-1H-indolo-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,787 mmol) en 1:1 de THF/MeOH (4 ml) se le añadió una solución de NaOH (212 mg, 5,30 mmol) en agua (2 ml). La solución homogénea se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó lentamente con HCl 1,0 N (~8 ml). Precipitó un sólido de color amarillo claro que se recogió por filtración, se lavó secuencialmente con agua y hexano, y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (183 mg, 0,724 mmol). CLEM (ES API) MH- = 238 y 240 para isótopos Br.

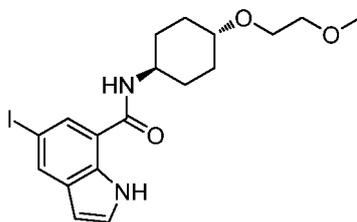
E. 5-Bromo-N-((1s,4s)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida.

10 A una solución de ácido 5-bromo-1H-indolo-7-carboxílico (182 mg, 0,758 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron DIEA (0,172 ml, 0,986 mmol) y HATU (346 mg, 0,910 mmol). Después de ~1 min, se añadió (1r,4r)-4-amino-N-metilciclohexanocarboxamida (142 mg, 0,910 mmol), seguido de DIEA (0,172 ml, 0,986 mmol). Después de ~30 min, la mezcla de reacción se diluyó lentamente con agua (~10 ml) y se precipitó un sólido de color blanco. Después de 15 agitar durante unos pocos minutos, el sólido se recogió por filtración, se lavó secuencialmente con agua y hexano y se secó a alto vacío. Después, el material se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g ISCO) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 0,516 mmol). CLEM (ES API) MH+ = 378 y 380 para isótopos Br.

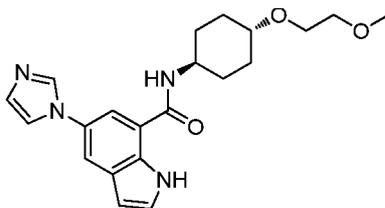
F. 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1s,4s)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida.

20 Una mezcla de 5-bromo-N-((1s,4s)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (60 mg, 0,159 mmol), 1H-imidazol (21,60 mg, 0,317 mmol), yoduro de cobre (I) (3,02 mg, 0,016 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43,8 mg, 0,317 mmol) en DMF (2 ml) se purgó con N<sub>2</sub> durante unos minutos, y después se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C durante 19 h. (La CLEM mostró la conversión al 42 %). Se añadieron 1H-imidazol adicional (21,60 mg, 25 0,317 mmol), yoduro de cobre (I) (3,02 mg, 0,016 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43,8 mg, 0,317 mmol), se reinició en N<sub>2</sub> y se calentó a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente durante otras ~ 15 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (~5 ml). El material insoluble se retiró por filtración y se lavó con MeOH (~10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~10 ml). El filtrado se concentra hasta la fase de DMF. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna; MeCN al 5-50 %/agua con NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %). Las fracciones con producto se concentraron a 30 sequedad para dar un sólido de color amarillo. El material se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (placa de cromatotrón de 1 mm) que eluyó con MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después, el producto cristalizó a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (más una cantidad mínima de MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis claro (29 mg, 0,077 mmol). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,3 (s, NH), 8,41 (d, J = 7,8 Hz, NH), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,44 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 2,57 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,55-1,30 (m, 4H). CLEM (ES API) MH+ = 366.

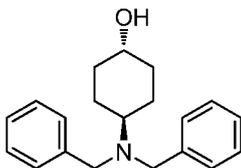
35

**Ejemplo 5: Síntesis de 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1s,4s)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida****A. 5-Yodo-N-((1r,4r)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida.**

5 A una solución de ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (270 mg, 0,941 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron DIEA (0,214 ml, 1,22 mmol) y HATU (429 mg, 1,129 mmol). Después de agitar durante ~ 1 min, se añadió una solución de (1r,4r)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexanamina (196 mg, 1,129 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido de DIEA adicional (0,214 ml, 1,223 mmol). Después de ~ 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución diluida de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con una solución diluida de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1x) y con salmuera (1x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g ISCO) que eluyó con un gradiente de EtOAc al 10-50 %/hexano. El producto se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (columna C18 Phenomenex Luna; gradiente: MeCN al 10-100 %/agua con TFA al 0,1 %). Las fracciones con producto se combinaron y se concentraron hasta la fase acuosa. El residuo se diluyó con EtOAc y se neutralizó con una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (265 mg, 0,551 mmol). CLEM (ES API) MH+ = 443.

**B. 5-(1H-Imidazol-1-il)-N-((1s,4s)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida.**

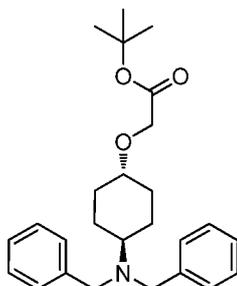
20 Una mezcla de 5-yodo-N-((1r,4r)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (60 mg, 0,136 mmol), 1H-imidazol (27,7 mg, 0,407 mmol), yoduro de cobre (I) (2,58 mg, 0,014 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56,2 mg, 0,407 mmol) en DMF (2 ml) se purgó con N<sub>2</sub> durante unos minutos, y después se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C durante 19 h. (La CLEM mostró producto al 44 % y SM al 56 %). Se añadieron 2 equiv. adicionales de 1H-imidazol (18,47 mg, 0,271 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37,5 mg, 0,271 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) (2,58 mg, 0,014 mmol). La mezcla se calentó durante otras 10 h y después de la refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró a través de un lecho pequeño de Celite. Los sólidos se lavaron con MeOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18 Phenomenex Luna; gradiente: MeCN al 10-100 %/agua con TFA al 0,1 %). Las fracciones con producto se combinaron y se concentraron. El residuo se reparte entre EtOAc y una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se cristaliza en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (24 mg, 0,060 mmol). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,3 (s, NH), 8,40 (d, J = 7,6 Hz, NH), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,55 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,08-2,0 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H). CLEM (ES API) MH+ = 383.

**Ejemplo 6: N-((1r,4r)-4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida****A. (1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexanol**

A clorhidrato de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (5,0 g, 33,0 mmol) y bicarbonato sódico (8,31 g, 99 mmol) agitando en EtOH (102 ml) se le añadió bromuro de bencilo (7,8 ml, 65,6 mmol) antes de calentarse a 80 °C durante 24 h. La reacción se filtró, se calentó y se concentró a presión reducida. El material se recogió en DCM y se lavó con NaOH

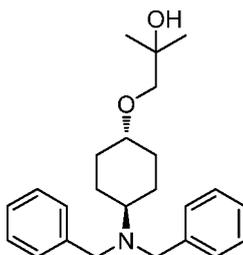
ac. 1,0 N (2x). Las fracciones ac. combinadas de NaOH se volvieron a extraer con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 15-45 %/hexanos produciendo un sólido de color blanco como (1*r*,4*r*)-4-(dibencilamino)ciclohexanol (5,18 g, 17,5 mmol).  
 5 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14 - 1,28 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 4,77 Hz, 1H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,91 (d, *J* = 12,55 Hz, 2H), 2,00 (s, 1H), 2,53 (tt, *J* = 11,7, 3,48 Hz, 1H), 3,50 - 3,59 (m, 1H), 3,62 (s, 4H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 4H), 7,33 - 7,38 (m, 4H). CLEM: (IEN) MH+ = 296.

B. 2-(((1*r*,4*r*)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)acetato de *terc*-butilo

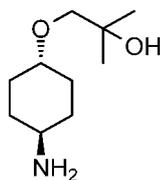


10 Se agitaron (1*r*,4*r*)-4-(dibencilamino)ciclohexanol (1,0 g, 3,4 mmol) y 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,0 ml, 6,8 mmol) en DMF (5 ml) a 55 °C, después una dispersión al 60 % en mineral de NaH (0,27 g, 6,8 mmol) se añadió en porciones durante 1 h. La CLEM mostró algo de producto y material de partida, por lo tanto se añadió más 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,00 ml, 6,8 mmol) y dispersión al 60 % en mineral de NaH (0,27 g, 6,8 mmol) se añadió en porciones durante 1 h. La reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante una noche antes de detenerse con agua. La reacción se vertió en un embudo de decantación, se diluyó con NaOH ac. 1,0 N y se extrajo con acetato de etilo (1x). La capa orgánica se lavó con agua (2x), seguido de salmuera. Las fracciones ac. combinadas se extrajeron con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice a través de ISCO Combiflash que eluyó con un gradiente de 2-15 % (relación 3:1 de acetato de etilo:etanol:hexanos). Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida hasta un aceite incoloro como 2-(((1*r*,4*r*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acetato de *terc*-butilo (497 mg, 1,21 mmol). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 - 1,46 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,92 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,07 - 2,14 (m, 2H), 2,48 - 2,58 (m, 1H), 3,24 - 3,30 (m, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,96 (s, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 4H), 7,34 - 7,38 (m, 4H). CLEM: (ELSD) MH+ = 410.

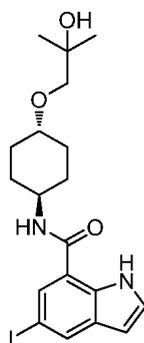
C. 1-(((1*r*,4*r*)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol



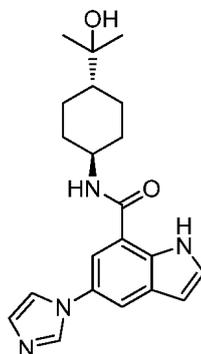
25 Se agitó 2-(((1*r*,4*r*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acetato de *terc*-butilo (0,40 g, 0,977 mmol) en THF (2,5 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, después se añadió una solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio (0,8 ml, 2,4 mmol) en éter dietílico. La reacción se agitó a ta durante 3 h, después se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (3 ml) y se agitó a ta durante una noche. La reacción se vertió en embudo de decantación y se diluyó con acetato de etilo, después se lacó con bicarbonato sódico ac. sat. (1x), agua (2x) y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice a través de ISCO Combiflash que eluyó con un gradiente de 5-15 % (relación 3:1 de acetato de etilo:etanol:hexanos) que proporcionó un aceite incoloro que solidificó con el tiempo como 1-(((1*r*,4*r*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol (0,168 g, 0,457 mmol). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09 - 1,22 (m, 8H), 1,33 - 1,47 (m, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 2,04 - 2,11 (m, 2H), 2,53 (tt, *J* = 11,7, 3,36 Hz, 1 H), 3,19 (tt, *J* = 11,0, 4,36 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 4H), 7,34 - 7,39 (m, 4H). CLEM: (ELSD) MH+ = 368.

D. 1-(((1r,4r)-4-Aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol

5 Una mezcla de 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol (620 mg, 1,69 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (300 mg, 2,14 mmol) en EtOH (5 ml) se hidrogenó a 0,38 MPa (aparato Fisher-Porter) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El catalizador se lavó con MeOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró a sequedad y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (306 mg). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,25 (s, 2H), 3,3-3,2 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,6-2,37 (s muy a, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,35-1,07 (m, 4H), 1,17 (s, 6H).

E. N-((1r,4r)-4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida

10 Se agitó ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (0,175 g, 0,61 mmol) en DMF (2 ml), después se añadió DIPEA (0,16 ml, 0,914 mmol) seguido de HATU (0,278 g, 0,732 mmol). La reacción se dejó en agitación a ta durante ~ 5 min, antes de añadirse 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol (0,15 g, 0,801 mmol). La reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante 4 h, antes de diluirse con acetato de etilo y lavarse con agua (2x) seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 15 30-75 %/hexanos produciendo N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida (0,258 g, 0,565 mmol). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,3 (s a, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,29 (t, J = 2,64 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 6,50 (t, J = 2,64 Hz, 1 H), 6,11 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 4,02 (m, J = 10,9, 10,92, 7,34, 3,73, 3,73 Hz, 1 H), 3,29 - 3,39 (m, 3 H), 2,08 - 2,21 (m, 4 H), 1,42 - 1,55 (m, 2 H), 1,30 - 1,41 (m, 2 H), 1,22 (s, 6 H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 20 457

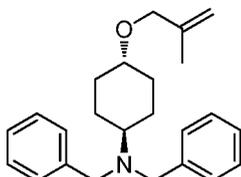
F. N-((1r,4r)-4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxv)cvclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida

25 N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida (0,25 g, 0,548 mmol), imidazol (0,112 g, 1,644 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,227 g, 1,644 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,021 g, 0,110 mmol) en NMP (2 ml) se sometieron a microondas a 160 °C durante 4 h. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa Agilent C18 que eluyó con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 20-95 %/agua/NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %. Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida, después se liofilizaron hasta un sólido amorfo esponjoso de color castaño como N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (28 mg, 0,070 mmol). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,4 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (t, J = 2,64 Hz, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 6,63 (t, J = 2,51 Hz, 1H), 6,42 (s 30

a, 1H), 4,04 (s a, 1H), 3,26 - 3,38 (m, 3H), 2,10 (s a, 4H), 1,44 (m,  $J = 12,8$  Hz, 4H), 1,21 (s, 6H); un pico oculto en pico de  $\text{CDCl}_3$ . CLEM (ES API)  $\text{MH}^+ = 397$ .

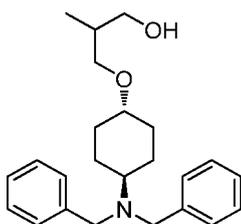
**Ejemplo 7: N-((1r,4r)-4-(2-Hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida**

A. (1r,4r)-N,N-Dibencil-4-((2-metilalil)oxi)ciclohexanamina



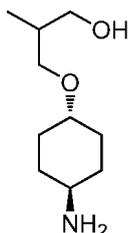
5 Se agitaron (1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexanol (0,39 g, 1,32 mmol) y 3-yodo-2-metilprop-1-eno (0,481 g, 2,64 mmol) en DMF (2,5 ml) a 55 °C cuando una dispersión al 60 % en aceite mineral de NaH (0,106 g, 2,64 mmol) se añadió en porciones LENTAMENTE. La reacción se agitó a la misma temperatura durante ~1 h antes de enfriarse a ta y diluirse con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con NaOH ac. 1,0 N (1x), después con agua (2x) seguido de salmuera. Las fracciones ac. combinadas se extrajeron con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo un residuo incoloro como (1 r,4r)-N,N-dibencil-4-((2-metilalil)oxi)ciclohexanamina (423 mg, 1,21 mmol). RMN 1H ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,11 - 1,23 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,39 (cd,  $J = 12,67$ , 3,03 Hz, 2H) 1,72 (s, 3H), 1,86 - 1,97 (m, 2H), 2,06 (s a, 2H), 2,49 - 2,60 (m, 1H), 3,18 (tt,  $J = 11,0$ , 4,06 Hz, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,88 (s, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,27 - 7,31 (m, 4H), 7,34 - 7,38 (m, 4H). CLEM: (IEN)  $\text{MH}^+ = 350$ .

B. 3-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol



20 Se agitó un complejo borano-tetrahidrofurano (2,86 ml, 2,86 mmol) en nitrógeno a 0 °C, después se añadió gota a gota 2,3-dimetilbut- 2-eno (0,354 ml, 2,86 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante 2 h. Se tomó (1r,4r)-N,N-dibencil-4-((2-metilalil)oxi)ciclohexanamina (1,0 g, 2,86 mmol) en THF (6 ml) y se añadió a la reacción lentamente. Después de la adición, la reacción se agitó a la misma temperatura durante ~ 15 min antes de calentarse a ta, cuando se agitó durante 1,5 h. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. Por lo tanto, se añadió peróxido de hidrógeno ac. al 35 % (0,8 ml, 9,14 mmol) y se dejó agitar a ta durante una noche. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x) y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 15-50 %/hexanos que proporcionó un aceite incoloro como 3-(((1r,4r)- 4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol (580 mg, 1,58 mmol). RMN 1H (CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 0,84 (d,  $J = 7,03$  Hz, 3H), 1,09 - 1,21 (m, 2H), 1,32 - 1,45 (m, 2H), 1,92 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 2,00 (ddd,  $J = 11,3$ , 7,53, 4,02 Hz, 1H), 2,04 - 2,11 (m, 2H), 2,53 (tt,  $J = 11,8$ , 3,42 Hz, 1H), 2,86 (dd,  $J = 7,53$ , 3,76 Hz, 1H), 3,16 (tt,  $J = 10,9$ , 4,17 Hz, 1H), 3,36 (t,  $J = 8,66$  Hz, 1H), 3,51 - 3,60 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 4H), 7,34 - 7,38 (m, 4H). CLEM: (IEN)  $\text{MH}^+ = 368$ .

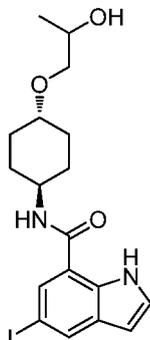
C. 3-(((1r,4r)-4-Aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol



35 3-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol (0,58 g, 1,58 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (0,111 g, 0,789 mmol) en EtOH (15 ml) se hidrogenó a 0,28 MPa mientras que se agitaba a ta durante una noche. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La solución se filtró a través de una capa de celite y el celite se aclaró con EtOAc, se concentró a presión reducida hasta un aceite incoloro que se volvió en un sólido de color blanco como 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol (0,27 g, 1,44 mmol). RMN 1H

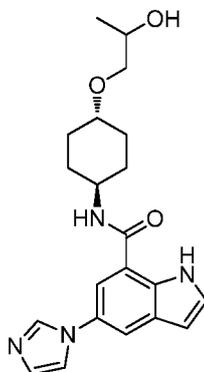
(METANOL-d<sub>4</sub>) δ: 0,91 (d, *J* = 7,03 Hz, 3H), 1,11 - 1,31 (m, 4H), 1,78 - 1,86 (m, 1H), 1,86 - 1,91 (m, 2H), 1,99 - 2,07 (m, 2H), 2,59 - 2,69 (m, 1H), 3,17 - 3,26 (m, 1H), 3,35 (dd, *J* = 9,29, 6,02 Hz, 1H), 3,43 (ddd, *J* = 11,9, 9,98, 6,27 Hz, 2H), 3,49 - 3,55 (m, 1 H).

D. N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Hidroxipropoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida

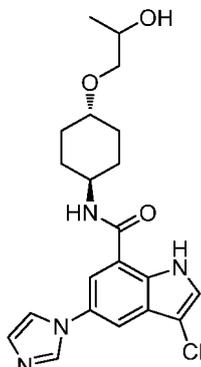


5 Se agitó ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (0,3 g, 1,045 mmol) en DMF (10 ml), después se añadió DIPEA (0,3 ml, 1,718 mmol) seguido de HATU (0,477 g, 1,254 mmol). La reacción se agitó a ta durante ~ 10 min antes de añadirse 1-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)oxi)propan-2-ol (0,235 g, 1,359 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación en las mismas condiciones durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se formó un precipitado sólido. Se  
10 recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche para recuperar un sólido de color castaño como N-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida (443 mg, 1,002 mmol). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,2 (s a, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,25 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 2,76 Hz, 1H), 6,41 - 6,47 (m, 1 H), 4,48 (d, *J* = 4,77 Hz, 1H), 3,77 - 3,87 (m, 1H), 3,68 (dt, *J* = 11,2, 5,71 Hz, 1H), 3,17 - 3,28 (m, 3H), 2,04 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,88 (s a, 2H), 1,35 - 1,49 (m, 2H), 1,20 - 1,32 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,27 Hz, 3H). CLEM (ES  
15 API) MH<sup>+</sup> = 443.

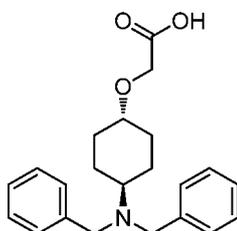
E. N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Hidroxipropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida



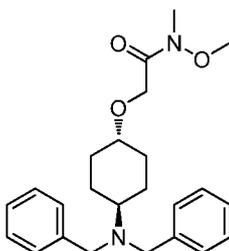
20 N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Hidroxipropoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida (0,44 g, 0,995 mmol), yoduro de cobre (I) (0,038 g, 0,199 mmol), imidazol (0,169 g, 2,487 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,344 g, 2,487 mmol) en NMP (3 ml) se sometieron a microondas a 160 °C durante 4 h. La reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa C18 Agilent eluyendo con un gradiente de CAN al 20-95 %/agua/NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %. Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida y después se liofilizaron hasta un sólido. El sólido se trituroó con éter dietílico para recuperar un sólido de color  
25 castaño como N-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (191 mg, 0,474 mmol). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,3 (s a, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,76 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,51 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 4,77 Hz, 1H), 3,81 - 3,94 (m, 1H), 3,68 (dt, *J* = 11,2, 5,80 Hz, 1H), 3,32 - 3,36 (m, 1H), 3,24 - 3,29 (m, 1H), 3,19 - 3,24 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,94 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,36 - 1,50 (m, 2H), 1,21 - 1,34 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,27 Hz, 3H). CLEM (ES  
30 API) MH<sup>+</sup> = 383.

**Ejemplo 8: 3-Cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida****A. 3-Cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida**

5 Se agitó N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (0,1 g, 0,261 mmol) en DMF (2,0 ml), después se añadió NCS (0,038 g, 0,288 mmol) disuelto en DMF (0,5 ml). La reacción se dejó en agitación a ta durante una noche, después se calentó a 50 °C durante 14 h antes de purificarse por HPLC de fase inversa Agilent con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 20-95 %/agua/NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %. Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida, después se liofilizaron hasta un sólido. El sólido se cristalizó en éter dietílico y acetato de etilo para proporcionar un sólido de color pardo como 3-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (54,6 mg, 0,130 mmol). RMN 1H (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ: 8,16 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,16, 1,88 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 3,81 - 3,90 (m, 1H), 3,37 - 3,41 (m, 2H), 3,35 (dd, *J* = 4,14, 2,13 Hz, 1H), 2,03 - 2,21 (m, 4H), 1,34 - 1,57 (m, 4H), 1,15 (d, *J* = 6,27 Hz, 3H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 417.

**Ejemplo 9: 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida****A. Clorhidrato del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acético**

20 Se agitó 2-(((1*r*,4*r*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acetato de *tert*-butilo (2,0 g, 4,88 mmol) en DCM (5,0 ml) y TFA (3 ml) a ta durante 1 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se recogió en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió HCl 4,0 M en dioxano (2 ml) y después se agitó a 0 °C. Se añadió éter dietílico (20 ml) y el precipitado resultante se agitó a la misma temperatura durante ~10 min antes de recogerse por filtración al vacío. El sólido se lavó con éter dietílico proporcionando un sólido de color blanco como clorhidrato del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acético (2,03 g, 5,21 mmol). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 354.

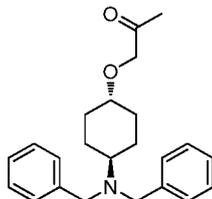
**B. 2-(((1*r*,4*r*)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-N-metoxi-N-metilacetamida**

25 Se agitó clorhidrato del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acético (2,0 g, 5,13 mmol) en DMF (50 ml) seguido de la adición de DIPEA (3 ml, 17,18 mmol) y HATU (2,34 g, 6,16 mmol). La reacción se agitó a ta durante ~5 min cuando se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,751 g, 7,69 mmol). La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso sat. Los extractos orgánicos se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre

30

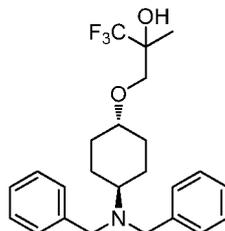
sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50-90 %/heptanos. Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida y se solidificaron a alto vacío generando un sólido de color amarillento como 2-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (1,735 g, 4,38 mmol). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,18 - 7,40 (m, 10H), 4,27 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,27 - 3,37 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,49 - 2,60 (m, 1H), 2,14 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,34 - 1,46 (m, 2H), 1,17 - 1,30 (m, 2H). CLEM (ES API) MH+ = 398.

C. 1-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)propan-2-ona



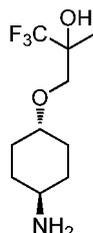
Se agitó 2-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (1,73 g, 4,36 mmol) en THF (7 ml) en un baño de hielo cuando se añadió lentamente una solución 3,0 M en éter dietílico de bromuro de metilmagnesio (2 ml, 6,0 mmol). La reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante ~10 min antes de calentarse a ta y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando un aceite de color naranja como 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)propan-2-ona (1,52 g, 4,32 mmol). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,34 - 7,39 (m, 4H), 7,29 (t, 4H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,17 - 3,26 (m, 1H), 2,50 - 2,60 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,04 - 2,12 (m, 2H), 1,94 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,33 - 1,48 (m, 2H), 1,16 - 1,28 (m, 2H). CLEM (ES API) MH+ = 352.

D. 3-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol



Se agitaron 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)propan-2-ona (1,0 g, 2,85 mmol) y fluoruro de cesio (0,432 g, 2,85 mmol) en THF (6,5 ml) en un baño de hielo, cuando se añadió lentamente trimetil(trifluorometil)silano (1,2 ml, 8,12 mmol). La reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió una solución 1,0 M en THF de TBAF (3,2 ml, 3,20 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta un aceite de color naranja que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en un ISCO Combiflash que eluyó con acetato de etilo al 30 %/heptanos. Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida hasta un sólido de color amarillento como 3-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (0,888 g, 2,107 mmol). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,33 - 7,39 (m, 4H), 7,27 - 7,32 (m, 4H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 3,67 (d, J = 9,79 Hz, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,35 (dd, J = 9,91, 1,13 Hz, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 2,49 - 2,59 (m, 1H), 2,06 (d, J = 6,53 Hz, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,34 - 1,47 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,14 - 1,24 (m, 2H). CLEM (ES API) MH+ = 422.

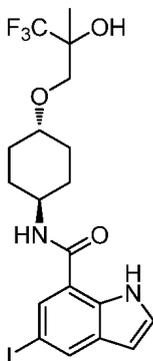
E. 3-(((1r,4r)-4-Aminociclohexil)oxi)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol



Se agitaron 3-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (0,923 ml, 2,107 mmol) y un catalizador de Pearlman al 20 % en peso (0,089 g, 0,632 mmol) en EtOH (20 ml) y se lavó abundantemente con hidrógeno va través de un globo (3x) antes de dejar agitar a ta durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un aceite de color

verduzco como 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)oxi)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (0,483 g, 2,00 mmol). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,70 (d, *J* = 9,79 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 9,79, 1,25 Hz, 1H), 3,26 - 3,34 (m, 1H), 2,71 - 2,81 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,86 - 1,95 (m, 2H), 1,28 - 1,41 (m, 5H), 1,11 - 1,22 (m, 2H). CLEM (ELSD) MH<sup>+</sup> = 242.

F. 5-yodo-N-((1*r*,4*r*)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida



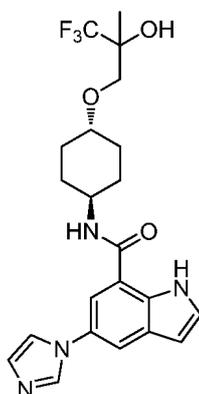
5

Se agitó ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (0,1 g, 0,348 mmol) en DMF (3 ml), después se añadió DIPEA (0,3 ml, 1,72 mmol) seguido de HATU (0,159 g, 0,418 mmol). La reacción se agitó a ta durante ~ 10 min antes de añadirse 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)oxi)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (0,109 g, 0,453 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación en las mismas condiciones durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice a través de ISCO Combiflash (columna de 12 g) que eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 30-50 %/heptanos proporcionando un sólido de color blanco como 5-yodo-N-((1*r*,4*r*)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (122 mg, 0,239 mmol). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,3 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 2,76 Hz, 1H), 6,49 - 6,52 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 3,97 - 4,08 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 9,79 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 9,91, 1,38 Hz, 1H), 3,34 - 3,42 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,08 - 2,24 (m, 4H), 1,45 - 1,57 (m, 5H), 1,31 - 1,42 (m, 2H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 511.

10

15

G. 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida

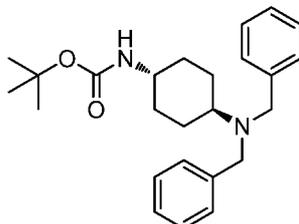


5-Yodo-N-((1*r*,4*r*)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (0,122 g, 0,239 mmol), imidazol (0,041 g, 0,598 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,10 g, 0,724 mmol) y yoduro de cobre (I) (9,11 mg, 0,048 mmol) en NMP (1 ml) se sometieron a microondas a 150 °C durante 4 h. Se añadió imidazol adicional (0,016 g, 0,239 mmol) y se sometió a microondas a la misma temperatura durante otras 2 h. La reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa C18 eluyendo con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 20-95 %/agua/NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %. Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta un sólido de color pardo. El sólido se cristalizó en acetato de etilo y hexanos para recuperar un sólido de color pardo como 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1*r*,4*r*)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (15,6 mg, 0,034 mmol). RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8,11 (s a, 1H), 7,90 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H), 6,62 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 3,98 (m, *J* = 4,52 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 2,12 (m, *J* = 12,8 Hz, 4H), 1,39 - 1,58 (m, 4H), 1,35 (s, 3H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 451.

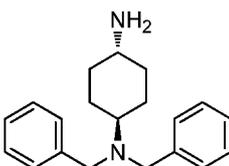
20

25

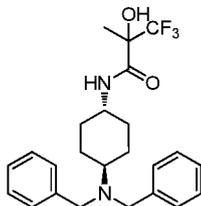
30

**Ejemplo 10: 5-(1H-Imidazol-1-il)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida****A. ((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo**

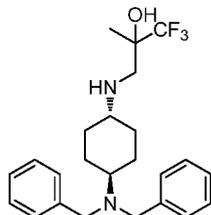
- 5 ((1r,4r)-4-Aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,67 mmol), bromuro de bencilo (1,2 ml, 10,09 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,612 g, 11,67 mmol) suspendido en acetonitrilo (15 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la solución se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice a través de ISCO Combiflash (columna de 40 g) que eluyó con acetato de etilo al 15 %/heptanos proporcionando un sólido de color blanco como ((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,42 g, 3,60 mmol). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,33 - 7,39 (m, 4H), 7,28 - 7,33 (m, 4H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 3,62 (s, 4H), 2,49 (t,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 2,03 (d,  $J = 11,3$  Hz, 2H), 1,91 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 1,40 - 1,53 (m, 11H), 1,02 (m,  $J = 12,0$  Hz, 2H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 395.

**B. (1r,4r)-N1,N1-Dibencilciclohexano-1,4-diamina**

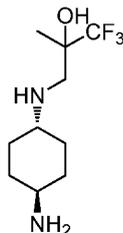
- 15 Se agitó ((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,4 g, 3,55 mmol) en dioxano (15 ml) y una solución 4,0 M de HCl (5 ml, 20,0 mmol) en dioxano. La reacción se dejó en agitación a ta durante 2 h y no se observó la reacción. Por lo tanto se añadió metanol (10 ml) y la agitación se continuó durante 1,5 h antes de concentrarse a presión reducida. El sólido gomoso de color blanco se recogió en DCM y se lavó con carbonato potásico acuoso saturado (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica turbia se diluyó con acetato de etilo después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo un sólido de color blanco como (1r,4r)-N1,N1-dibencilciclohexano-1,4-diamina (1,09 g, 3,70 mmol). RMN 1H (MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 7,35 (d,  $J = 7,43$  Hz, 4H), 7,26 (t,  $J = 7,43$  Hz, 4H), 7,15 - 7,21 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 2,44 - 2,61 (m, 2H), 1,88 (d,  $J = 10,6$  Hz, 4H), 1,40 - 1,56 (m, 2H), 0,95 - 1,09 (m, 2H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 383.

**C. N-((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamida**

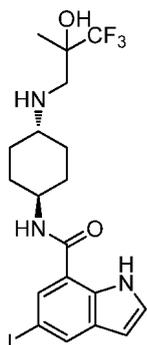
- 25 Se agitó (1r,4r)-N1,N1-dibencilciclohexano-1,4-diamina (0,95 g, 3,23 mmol) en DMF (31 ml), después HATU (1,472 g, 3,87 mmol), ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoico (0,561 g, 3,55 mmol) y DIPEA (1 ml, 5,73 mmol). La reacción se dejó en agitación a ta durante una noche, antes de diluirse con DCM y lavarse con bicarbonato sódico acuoso sat., agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice mediante ISCO Combiflash (columna de 24 g) que eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 20-60 %/heptanos. Las fracciones recuperadas produjeron un sólido de color blanco como N-((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamida (1,09 g, 2,509 mmol). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 435.

D. 3-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)amino)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol

Se agitó N-((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamida (0,5 g, 1,151 mmol) en THF (3 ml) en un baño de hielo, cuando se añadió lentamente una solución 1,0 M THF de  $\text{BH}_3$ -THF (3,5 ml, 3,50 mmol). Después de la adición, la reacción se calentó a ta, después se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y se colocó en un baño de hielo y se detuvo con bicarbonato sódico acuoso sat. La solución se vertió en un embudo de decantación diluido con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice a través de ISCO Combiflash (columna de 24 g) que eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 15-60 %/heptanos proporcionando 3-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)amino)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (0,103 g, 0,245 mmol). CLEM (ELSD)  $\text{MH}^+ = 421$ .

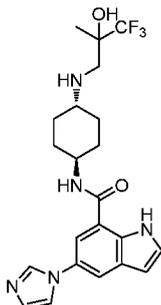
E. 3-(((1r,4r)-4-Aminociclohexil)amino)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol

Se agitaron 3-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)amino)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (0,1 g, 0,238 mmol) y un catalizador de Pearlman al 20 % en peso (0,017 g, 0,024 mmol) en EtOH (2,5 ml) se hidrogenó a través de un globo durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)amino)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (50,7 mg, 0,211 mmol). RMN 1H ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,46 (s, 1H), 3,17 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H), 2,62 - 2,72 (m, 1H), 2,35 - 2,43 (m, 2H), 1,84 - 1,99 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,07 - 1,19 (m, 4H). CLEM (ELSD)  $\text{MH}^+ = 241$ .

F. 5-Yodo-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida

Se agitó ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (0,054 g, 0,187 mmol) en DMF (2 ml), después se añadió DIPEA (0,10 ml, 0,573 mmol) seguido de HATU (0,075 g, 0,198 mmol). La reacción se agitó a ta durante ~ 10 min cuando se añadió 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)amino)-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (0,05 g, 0,208 mmol) y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice a través de ISCO Combiflash (columna de 12 g) que eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 30-50 %/heptanos proporcionando un sólido de color blanco como 5-yodo-N-(((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (104 mg, 0,204 mmol). RMN 1H ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 8,06 (d,  $J = 1,51$  Hz, 1H) 7,86 (d,  $J = 1,00$  Hz, 1H) 7,33 (d,  $J = 3,26$  Hz, 1H) 6,46 (d,  $J = 3,26$  Hz, 1H) 3,88 - 3,97 (m, 1H) 2,92 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H) 2,81 (s, 3H) 2,69 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H) 2,45 - 2,54 (m, 1H) 2,01 - 2,06 (m, 4H) 1,42 - 1,51 (m, 2H) 1,36 (s, 3H) 1,24 - 1,34 (m, 2H).

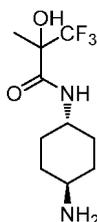
## G. 5-(1H-Imidazol-1-il)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida



5 5-Yodo-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (0,10 g, 0,196 mmol), imidazol (0,045 g, 0,654 mmol),  $K_2CO_3$  (0,090 g, 0,654 mmol) y yoduro de cobre (I) (8,31 mg, 0,044 mmol) en NMP (1 ml) se sometió a microondas a 160 °C durante 4 h. La reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa C18 Agilent que eluyó con un gradiente de  $CH_3CN$  al 20-95 %/agua/ $NH_4OH$ . Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida para recuperar un residuo sólido de color pardo como 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (19,8 mg, 0,040 mmol). RMN  $^1H$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 1,26 - 1,38 (m, 5H) 1,41 - 1,57 (m, 2H) 2,06 (t,  $J = 10,3$  Hz, 4H) 2,43 - 2,53 (m, 1H) 2,69 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H) 2,92 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H) 3,92 - 4,03 (m, 1H) 6,62 (d,  $J = 3,26$  Hz, 1H) 7,18 (s a, 1H) 7,47 (d,  $J = 3,26$  Hz, 1H) 7,60 (s a, 1H) 7,78 (d,  $J = 1,25$  Hz, 1H) 7,89 (d,  $J = 1,51$  Hz, 1H) 8,12 (s a, 1H) CLEM (ES API)  $M^+ = 450$ .

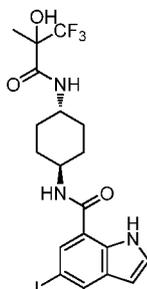
**Ejemplo 11: 5-(1H-Imidazo)-1-il)-N-((1r,4r)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida**

## 15 A. N-((1r,4r)-4-Aminociclohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamida



20 Se purgaron N-((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamida (0,69 g, 1,588 mmol) y catalizador de Pearlman al 20 % en peso (0,223 g, 0,318 mmol) en EtOH (16 ml) con hidrógeno a través de un globo y se agitó a ta durante una noche. La reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida generando un sólido como N-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamida (455 mg, 1,790 mmol). CLEM (ELSD)  $MH^+ = 255$ .

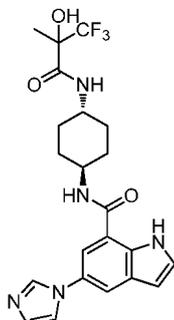
## B. 5-Yodo-N-((1r,4r)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida



25 Se agitó ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (0,2 g, 0,697 mmol) en DMF (6 ml), después se añadió DIPEA (0,365 ml, 2,090 mmol) seguido de HATU (0,30 g, 0,789 mmol). La reacción se agitó a ta durante ~ 10 min cuando se añadió N-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamida (0,213 g, 0,836 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando un aceite inicial de color pardo que solidificó como 5-yodo-N-((1r,4r)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (0,40 g, 0,764 mmol). RMN  $^1H$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 1,51 - 1,57 (m, 4H) 1,96 (d,  $J = 6,02$  Hz, 1H) 2,05 (d,  $J = 6,02$  Hz, 1H) 2,81 (s, 2H) 3,68 - 3,80 (m, 1H) 3,95 (d,  $J =$

3,76 Hz, 1H) 6,47 (d,  $J = 3,01$  Hz, 1H) 7,33 (d,  $J = 3,26$  Hz, 1H) 7,86 (d,  $J = 1,25$  Hz, 1H) 8,07 (d,  $J = 1,25$  Hz, 1H). CLEM (ES API)  $M^+ = 524$ .

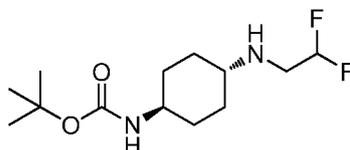
C. 5-(1H-Imidazol-1-il)-N-((1r,4r)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida



- 5 5-Yodo-N-((1r,4r)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (0,40 g, 0,764 mmol), imidazol (0,16 g, 2,350 mmol),  $K_2CO_3$  (0,32 g, 2,315 mmol) and yoduro de cobre (I) (0,03 g, 0,158 mmol) en NMP (3 ml) se agitaron en un baño de aceite a 150 °C durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa C18 Agilent que eluyó con un gradiente de  $CH_3CN$  al 20-95 %/agua/ $NH_4OH$  al 0,1 %. Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida, después se trituraron con éter dietílico/acetato de etilo produciendo un sólido de color castaño como 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1r,4r)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (124,6 mg, 0,269 mmol). RMN 1H (MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 1,50 - 1,62 (m, 7H) 1,97 (s a, 2H) 2,10 (s a, 2H) 3,35 (s a, 1H) 6,62 (d,  $J = 3,01$  Hz, 1H) 7,16 (s a, 1H) 7,48 (d,  $J = 3,26$  Hz, 1H) 7,59 (s a, 1H) 7,79 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1H) 7,91 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1H) 8,11 (s a, 1H), un protón se oculta en un pico de MeOD. CL-EM (ES API)  $MH^+ = 464$ .

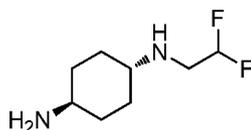
**Ejemplo 12: N-((1r,4r)-4-((2,2-Difluoroetil)amino)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida**

A. (trans-4-((2,2-Difluoroetil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



- 20 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,63 ml, 9,33 mmol) a (trans-4-aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,67 mmol) en 1,4-dioxano (7,70 ml) a ta seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (1,20 g, 5,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, que eluyó con acetato de etilo:hexanos (3:2) para dar (trans-4-((2,2-difluoroetil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,791 g, 2,70 mmol). RMN 1H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6,68 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 5,90 (tt, 1H,  $J = 56, 5$  Hz), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,85 (tt, 2H,  $J = 16, 5$  Hz), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,82 (d a, 2H,  $J = 12$  Hz), 1,80-1,66 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,11 (dc, 2H,  $J = 14, 3$  Hz), 0,97 (dc, 2H,  $J = 13, 3$  Hz). CLEM: (IEN)  $M^+H = 279$ .

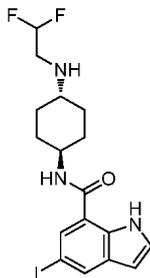
B. Diclorhidrato de trans-N1-(2,2-Difluoroetil)ciclohexano-1,4-diamina



- 30 Se añadió ácido clorhídrico 4,0 M (7,10 ml, 28,4 mmol) en dioxano a (trans-4-((2,2-difluoroetil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,791 g, 2,84 mmol) en metanol (7,10 ml) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró para dar diclorhidrato de trans-N1-(2,2-difluoroetil)ciclohexano-1,4-diamina (0,705 g, 2,67 mmol). RMN 1H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,61 (s a, 2H), 8,10 (s a, 3H), 6,48 (tt, 1H,  $J = 54, 3$  Hz), 3,58-3,32 (m, 2H), 3,10-2,88 (m, 2H), 2,13 (d a, 2H,  $J = 11$  Hz), 2,01 (d a, 2H,  $J = 11$  Hz), 1,45 (c, 2H,  $J = 13$  Hz), 1,35 (c, 2H,  $J = 13$  Hz); CLEM: (IEN)  $M^+H = 179$ .

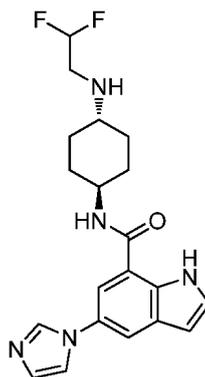
35

C. N-((1r,4r)-4-((2,2-Difluoroetil)amino)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida



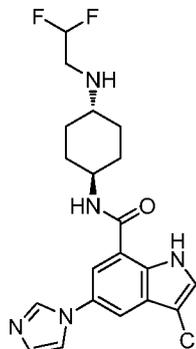
Se agitó ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (0,20 g, 0,697 mmol) en DMF (6,4 ml), después se añadió DIPEA (0,61 ml, 3,48 mmol) seguido de HATU (0,306 g, 0,805 mmol). La reacción se agitó a ta durante ~10 min cuando se  
 5 añadió (1r,4r)-N1-(2,2-difluoroetil)ciclohexano-1,4-diamina (0,216 g, 0,860 mmol) y la reacción se mantuvo agitando en las mismas condiciones durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se formó un precipitado que se recogió y se secó al vacío proporcionando un sólido de color castaño como N-((1r,4r)-4-((2,2-difluoroetil)amino)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida (0,213 g, 0,476 mmol). RMN 1H (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ: 8,06 (s, 1H) 7,85 (s, 1H) 7,33 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H) 6,47 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H) 5,73 - 6,07 (m, 1H) 3,93 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H) 2,99 (td, *J* = 15,4, 4,27 Hz, 2H) 2,55 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H) 2,05 (d, *J* = 10,0 Hz, 4H) 1,42 - 1,55 (m, 2H) 1,22 - 1,35 (m, 2H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 448

D. N-((1r,4r)-4-((2,2-Difluoroetil)amino)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida

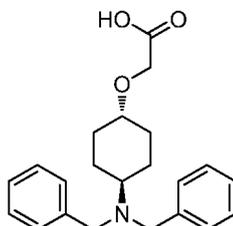


N-((1r,4r)-4-((2,2-Difluoroetil)amino)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida (0,2 g, 0,447 mmol), imidazol (0,091 g, 1,341 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,185 g, 1,341 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,017 g, 0,089 mmol) en NMP (2 ml) se agitaron en un baño de aceite a 150 °C durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa C18 Agilent que eluyó con un gradiente de ACN al 20-95 %:agua:NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %. Las fracciones recuperadas se  
 20 concentraron a presión reducida, después se trituraron con Et<sub>2</sub>O/EtOAc produciendo un sólido de color castaño como N-((1r,4r)-4-((2,2-difluoroetil)amino)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (45,4 mg, 0,111 mmol). RMN 1H (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ: 8,11 (s, 1 H) 7,90 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H) 7,47 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H) 7,16 (s, 1H) 6,62 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H) 5,74 - 6,08 (m, 1H) 3,92 - 4,04 (m, 1H) 2,99 (td, *J* = 15,6, 4,27 Hz, 2H) 2,51 - 2,59 (m, 1H) 2,08 (d, *J* = 9,79 Hz, 4H) 1,42 - 1,56 (m, 2H) 1,24 - 1,38 (m, 2H). CL-EM (ES API) MH<sup>+</sup> = 390

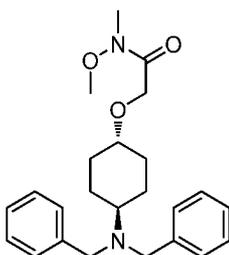
25

**Ejemplo 13: 3-Cloro-N-((1r,4r)-4-((2,2-difluoroetil)amino)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida**A. 3-Cloro-N-((1r,4r)-4-((2,2-difluoroetil)amino)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida

- 5 Se agitó N-((1r,4r)-4-((2,2-difluoroetil)amino)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (0,023 g, 0,059 mmol) en DMF (0,5 ml), después se añadió NCS (8,72 mg, 0,065 mmol) disuelto en DMF (0,5 ml). La reacción se dejó en agitación a  $t_a$  a 60 °C durante una noche. Se añadió NCS adicional (8,72 mg, 0,065 mmol) y la reacción se agitó a la misma temperatura durante una noche. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa Agilent que eluyó con un gradiente de ACN al 20-80 %:agua:NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %. Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida, después se liofilizaron hasta un sólido de color ligero como 3-cloro-N-((1r,4r)-4-((2,2-difluoroetil)amino)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (2 mg, 3,79  $\mu$ mol). RMN 1H (MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$ : 7,93 - 8,06 (m, 1H) 7,73 (s, 2H) 7,36 - 7,44 (m, 2H) 7,17 (s a, 1H) 5,71 - 6,10 (m, 1H) 3,89 - 4,04 (m, 1H) 3,02 (td, *J* 15,1, 4,14 Hz, 2H) 2,56 - 2,65 (m, 1H) 2,07 (t, *J* = 13,9 Hz, 4H) 1,25 - 1,47 (m, 4H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 422.

**Ejemplo 14: N-((1r,4r)-4-(2-Hidroxi-3-metilbutoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida**15 A. Clorhidrato del ácido 2-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acético

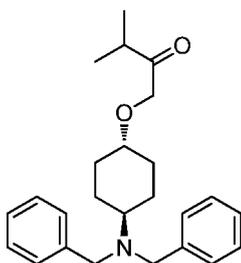
- 20 Se agitó 2-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acetato de *tert*-butilo (10 g, 24,42 mmol) en DCM (200 ml) y TFA (30 ml) a  $t_a$  durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se recogió en dioxano (15 ml) y se añadió una solución 4,0 M de dioxano de HCl. La solución se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 5 min antes de añadirse éter dietílico (30 ml). Se formó un precipitado de color blanco y la suspensión se agitó en el baño de hielo durante un adicional de 30 min antes de filtrarse. Se recogió un sólido de color blanco como clorhidrato del ácido 2-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acético (10,34 g, 26,5 mmol) con algo de dioxano residual. RMN 1H (MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$ : 7,44 - 7,52 (m, 6H), 7,37 - 7,43 (m, 4H), 4,53 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,21 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,88 (cd, *J* = 12,6, 2,26 Hz, 2H), 1,29 (c, 2H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 354.

B. 2-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-N-metoxi-N-metilacetamida

Se agitaron ácido 2-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acético (5,0 g, 14,15 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,07 g, 21,2 mmol) en DMF (100 ml), después se añadieron HATU (6,45 g, 16,98 mmol) y

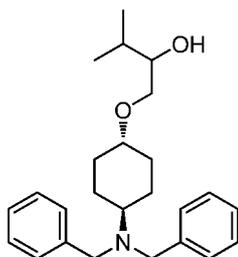
DIPEA (7,5 ml, 42,9 mmol). La reacción se dejó en agitación a ta durante una noche antes de diluirse con agua y extraerse con acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (1x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 15-50 %:heptanos. Las fracciones recuperadas del comienzo de la columna proporcionaron un sólido de color blanco como producto. Después, la columna se lavó abundantemente con un gradiente de MeOH al 2-10 %:DCM para proporcionar un sólido de color amarillo como producto con alguna impureza menor. Los materiales recuperados se combinaron para producir 2-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (1,28 g, 3,23 mmol). RMN 1H (Me- OH-*d*<sub>4</sub>) δ: 1,05 - 1,21 (m, 2H) 1,38 - 1,53 (m, 2H) 1,91 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H) 2,12 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H) 2,50 (tt, *J* = 11,76, 3,29 Hz, 1H) 3,17 (s, 3H) 3,59 (s, 4H) 3,71 (s, 3H) 4,29 (s a, 2H) 7,14 - 7,22 (m, 2H) 7,26 (t, *J* = 7,40 Hz, 4H) 7,31 - 7,38 (m, 4H). CLEM (ES API) MH+ = 397.

C. 1-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-3-metilbutan-2-ona



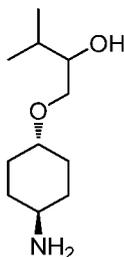
Se agitó 2-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (1,2 g, 3,03 mmol) en THF (10 ml) en nitrógeno, después se añadió lentamente una solución 1,3 M en THF de cloruro de isopropilmagnesio (3,5 ml, 4,55 mmol). La reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante ~10 min antes de calentarse a ta para agitar durante 1 h. La reacción se puso en un baño de hielo y se detuvo con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat., después se vertió en un embudo de decantación y se diluyó con agua. Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo y se lavaron con agua, después salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo un aceite de color amarillo como 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-3-metilbutan-2-ona (1,18 g, 3,11 mmol). RMN 1H (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ: 1,03 - 1,19 (m, 8H) 1,37 - 1,51 (m, 2H) 1,90 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H) 2,09 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H) 2,50 (tt, *J* = 11,8, 3,29 Hz, 1H) 2,72 - 2,79 (m, 1H) 3,23 (tt, *J* = 10,9, 4,02 Hz, 1H) 3,59 (s, 4H) 4,22 (s, 2H) 7,15 - 7,21 (m, 2H) 7,26 (t, *J* = 7,40 Hz, 4H) 7,31 - 7,37 (m, 4H). CLEM (ES API) MH+ = 381.

D. 1-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-3-metilbutan-2-ol



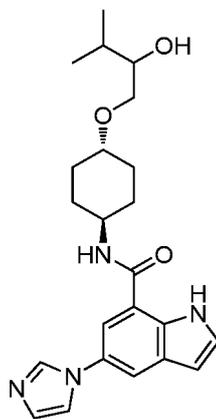
Se agitó 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-3-metilbutan-2-ona (0,558 g, 1,470 mmol) en THF (3,5 ml) en un baño de hielo en nitrógeno, después se añadió lentamente una solución 1,0 M en THF de LAH (1,5 ml, 1,5 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 1 h antes de detenerse con agua (0,05 ml), NaOH ac. al 15 % (0,05 ml) seguido de agua (0,15 ml). Después de detenerse, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para recuperar un aceite como 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-3-metilbutan-2-ol (540 mg, 1,42 mmol). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (d, *J* = 6,78 Hz, 3H) 0,96 (d, *J* = 6,78 Hz, 3H) 1,12 - 1,21 (m, 2H) 1,34 - 1,45 (m, 2H) 1,69 (dc, *J* = 13,4, 6,76 Hz, 1H) 1,92 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H) 2,04 - 2,11 (m, 2H) 2,49 - 2,59 (m, 1H) 3,19 (tt, *J* = 10,8, 4,20 Hz, 1H) 3,26 - 3,34 (m, 1H) 3,43 (ddt, *J* = 8,41, 5,90, 2,89, 2,89 Hz, 1 H) 3,53 (dd, *J* = 9,16, 2,89 Hz, 1H) 3,62 (s, 4H) 7,19 - 7,24 (m, 2H) 7,27 - 7,32 (m, 4H) 7,33 - 7,39 (m, 4 H). CLEM (ES API) MH+ = 382.

## E. 1-(((1r,4r)-4-Aminociclohexil)oxi)-3-metilbutan-2-ol



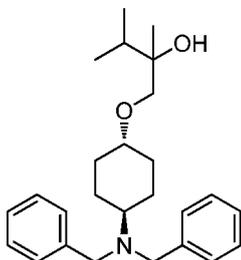
Se agitaron 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-3-metilbutan-2-ol (0,54 g, 1,415 mmol) y catalizador de Pearlman al 20 % en peso 0,199 g, 0,283 mmol) en EtOH (15 ml), se hidrogenaron a través de un globo durante 2 h. La reacción se filtró a través de celite y el lecho se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando un aceite incoloro como 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)-3-metilbutan-2-ol (0,258 g, 1,282 mmol). RMN 1H (MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 3,48 - 3,57 (m, 1H) 3,38 - 3,44 (m, 2H) 3,21 - 3,29 (m, 1H) 2,64 (tt,  $J$  = 10,6, 3,92 Hz, 1H) 2,01 - 2,09 (m, 2H) 1,85 - 1,94 (m, 2H) 1,68 - 1,80 (m, 1H) 1,11 - 1,34 (m, 4H) 0,93 (d,  $J$  = 7,03 Hz, 6H).

## F. N-((1r,4r)-4-(2-Hidroxi-3-metilbutoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida

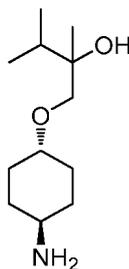


Se agitó ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (75 mg, 0,261 mmol) en DMF (2,5 ml), después se añadió DIPEA (0,14 ml, 0,802 mmol) seguido de HATU (0,109 g, 0,287 mmol). La reacción se agitó a ta durante ~ 10 min, cuando se añadió 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)-3-metilbutan-2-ol (0,056 g, 0,278 mmol) y la reacción se agitó en las mismas condiciones durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con bicarbonato sódico seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando un aceite de color dorado como N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida en bruto. CLEM (ES API)  $MH^+$  = 471.

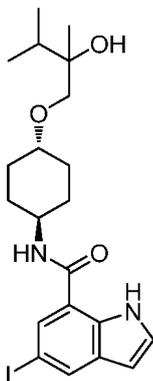
N-((1r,4r)-4-(2-Hidroxi-3-metilbutoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida en bruto, imidazol (0,053 g, 0,784 mmol),  $K_2CO_3$  (0,108 g, 0,784 mmol) y yoduro de cobre (I) (9,95 mg, 0,052 mmol) en NMP (2,5 ml) se agitaron a 150 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa C18 Agilent que eluyó con un gradiente de ACN al 20-80 %:agua: $NH_4OH$  al 0,1 %. El material recuperado se trituró con éter dietílico para proporcionar un sólido de color pardo como N-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (19,2 mg, 0,044 mmol). RMN 1H (MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 8,12 (s a, 1H) 7,89 (s, 1H) 7,77 (s, 1H) 7,60 (s a, 1H) 7,47 (d,  $J$  = 3,01 Hz, 1H) 7,18 (s a, 1H) 6,62 (d,  $J$  = 3,01 Hz, 1H) 3,97 (t,  $J$  = 10,9 Hz, 1H) 3,52 - 3,60 (m, 1H) 3,41 - 3,48 (m, 2H) 3,33 - 3,38 (m, 1H) 2,03 - 2,20 (m, 4H) 1,71 - 1,82 (m, 1H) 1,34 - 1,58 (m, 4H), 0,94 (d,  $J$  = 6,78 Hz, 6H). CLEM (ES API)  $MH^+$  = 411.

**Ejemplo 15: N-((1r,4r)-4-(2-Ciclopropil-2-hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida****A. 1-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2,3-dimetilbutan-2-ol**

- 5 Se agitó 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-3-metilbutan-2-ona (0,625 g, 1,647 mmol) en THF (4,5 ml) en un baño de hielo en nitrógeno cuando se añadió una solución 3,0 M de cloruro de metilmagnesio (0,6 ml, 1,80 mmol) en THF. La reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante 1 h antes de detenerse con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. La reacción se diluyó con agua y se vertió en un embudo de decantación, después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico seguido de filtración.
- 10 El disolvente se retiró al vacío y se generó un aceite de color amarillo como 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2,3-dimetilbutan-2-ol (606 mg, 1,532 mmol). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,85 (d, *J* = 7,03 Hz, 3H) 0,93 (d, *J* = 7,03 Hz, 3H) 1,02 (s, 3H) 1,10 - 1,21 (m, 2H) 1,33 - 1,46 (m, 2H) 1,80 (sept, *J* = 6,90 Hz, 1H) 1,88 - 1,98 (m, 2H) 2,03 - 2,10 (m, 2H) 2,53 (tt, *J* = 11,6, 3,20 Hz, 1H) 3,17 (tt, *J* = 10,8, 4,20 Hz, 1H) 3,23 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 3,38 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 3,62 (s, 4H) 7,18 - 7,24 (m, 2H) 7,27 - 7,32 (m, 4H) 7,34 - 7,39 (m, 4H). CLEM (ES API)
- 15 MH+ = 396.

**B. 1-(((1r,4r)-4-Aminociclohexil)oxi)-2,3-dimetilbutan-2-ol**

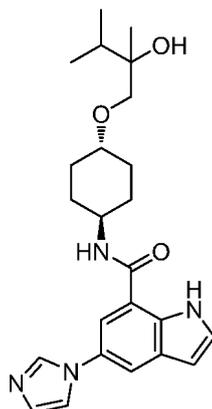
- Se agitaron 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2,3-dimetilbutan-2-ol (0,60 g, 1,517 mmol) y catalizador de Pearlman al 20 % en peso (0,213 g, 0,303 mmol) en etanol (15 ml), se hidrogenaron a través de un globo durante 2 h. Después, la reacción se filtró a través de una capa de celite y el lecho se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para recuperar un aceite incoloro como 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)-2,3-dimetilbutan-2-ol (311 mg, 1,444 mmol). RMN 1H (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ: 3,32 - 3,40 (m, 2H) 3,32 - 3,40 (m, 2H) 3,18 - 3,27 (m, 1H) 2,60 - 2,70 (m, 1H) 2,00 - 2,09 (m, 2H) 1,79 - 1,94 (m, 3H) 1,12 - 1,36 (m, 4H) 1,04 (s, 3H) 0,90 (dd, *J* = 16,6, 7,03 Hz, 6H).

**C. N-((1r,4r)-4-(2-Ciclopropil-2-hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida**

Ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (0,10 g, 0,348 mmol), 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)-2-ciclopropilpropan-2-ol (0,089 g, 0,418 mmol), HATU (0,146 g, 0,383 mmol) y DIPEA (0,18 ml, 1,045 mmol) se agitaron en DMF (3,3 ml)

durante una noche. La reacción se vertió en un embudo de decantación, después se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (1x) seguido de salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 20-50 %: heptanos produciendo un sólido de color blanco como N-((1*r*,4*r*)-4-(2-ciclopropil-2-hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida (164 mg, 0,340 mmol). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,33 - 0,41 (m, 3H) 0,43 - 0,52 (m, 1H) 0,86 - 0,96 (m, 1H) 1,12 (s, 3H) 1,31 - 1,42 (m, 2H) 1,44 - 1,57 (m, 2H) 2,15 (t, *J* = 14,4 Hz, 4H) 3,30 - 3,47 (m, 3H) 3,97 - 4,07 (m, 1H) 6,07 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H) 6,50 (t, *J* = 2,64 Hz, 1H) 7,30 (t, *J* = 2,64 Hz, 1H) 7,56 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H) 8,11 (s, 1H) 10,27 (s a, 1H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 482.

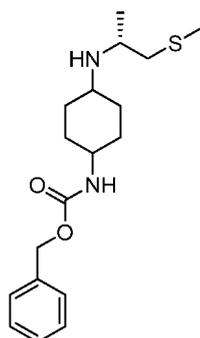
D. N,N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Ciclopropil-2-hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida



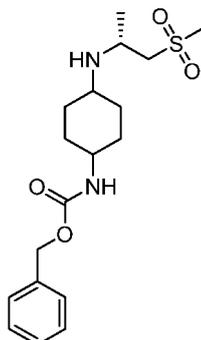
N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Ciclopropil-2-hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-yodo-1H-indolo-7-carboxamida (164 mg, 0,340 mmol), imidazol (0,071 g, 1,045 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,144 g, 1,045 mmol) and yoduro de cobre (I) (0,013 g, 0,070 mmol) in NMP (3 ml) se calentaron a 140 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, después se purificó por HPLC de fase inversa C18 Agilent que eluyó con un gradiente de ACN al 20-95 %:agua:NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %. El aceite recuperado se trituró con heptanos/éter dietílico para recuperar un sólido como N-((1*r*,4*r*)-4-(2-ciclopropil-2-hidroxiopropoxi)ciclohexil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-indolo-7-carboxamida (42,6 mg, 0,100 mmol). RMN 1H (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ: 0,28 - 0,39 (m, 3H) 0,40 - 0,51 (m, 1H) 0,91 - 1,02 (m, 1H) 1,13 (s, 3H) 1,36 - 1,59 (m, 4H) 2,04 - 2,22 (m, 4H) 3,33 - 3,42 (m, 3H) 3,91 - 4,06 (m, 1H) 6,62 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H) 7,16 (s a, 1H) 7,47 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H) 7,59 (s a, 1H) 7,78 (d, *J* = 1,25 Hz, 1H) 7,90 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H) 8,11 (s a, 1H). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 423.

**Ejemplo 16: 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida**

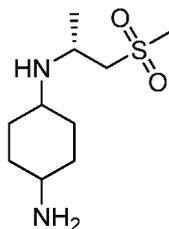
A. (4-(((*R*)-1-(Metiltio)propan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo



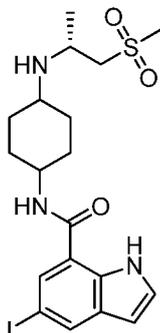
Se agitaron (*R*)-1-(metiltio)propan-2-amina (0,304 g, 2,89 mmol) and (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (0,65 g, 2,63 mmol) in DCE (13 ml) con tamices moleculares durante 2 h antes del triacetoxiborohidruro sódico (0,669 g, 3,15 mmol) and unas gotas de ácido acético. La reacción se agitó a ta durante una noche, antes de filtrarse a través de una capa de celite y aclararse con DCM. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico acuoso sat. seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando un aceite que comenzó a convertirse en un sólido gomoso durante una noche como (4-(((*R*)-1-(metiltio)propan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo (894 mg, 2,66 mmol). CLEM (ES API) MH<sup>+</sup> = 338.

B. (4-((1-(Metilsulfonil)propan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de (R)-bencilo

5 Se agitó 4-(((R)-1-(metiltio)propan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo (0,75 g, 2,229 mmol) en MeOH (5 ml) a ta, después se añadió una mezcla de oxone (1,6 g, 2,60 mmol) en agua (2 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h, después se concentró hasta acuoso a presión reducida. La solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida generando un sólido incoloro. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO Combiflash) que eluyó con un gradiente de MeOH al 2-10 %:DCM produciendo un aceite incoloro como 4-((1-(metilsulfonil)propan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de (R)-bencilo (88 mg, 0,239 mmol). CLEM (ES API) MH+ = 369.

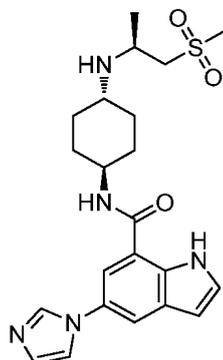
C. (R)-N1-(1-(Metilsulfonil)propan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

15 Se agitaron 4-((1-(metilsulfonil)propan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de (R)-bencilo (0,088 g, 0,239 mmol) y catalizador de Pearlman al 20 % en peso (0,034 g, 0,048 mmol) en etanol (2,5 ml), se hidrogenaron a través de un globo a ta durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para recuperar un aceite de color dorado como (R)-N1-(1-(metilsulfonil)propan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (0,053 g, 0,226 mmol). CLEM (ESLD) MH+ = 235.

D. 5-Yodo-N-(4-((1-(metilsulfonil)propan-2-il)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida

20 Ácido 5-yodo-1H-indolo-7-carboxílico (0,055 g, 0,192 mmol) en DMF (2,033 ml) y se añadieron a la misma DIPEA (0,1 ml, 0,573 mmol) y HATU (0,081 g, 0,213 mmol). La reacción se agitó a ta durante ~ 10 min, cuando se añadió N1-(1-(metilsulfonil)propan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (0,05 g, 0,213 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso sat. y salmuera seguido del secado sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío produciendo un aceite de color dorado como 5-yodo-N-(4-((1-(metilsulfonil)propan-2-il)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (106 mg, 0,211 mmol). CLEM (ESLD) MH+ = 504.

## E. 5-(1H-Imidazol-1-il)-N-((1R,4r)-4-(((R)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida



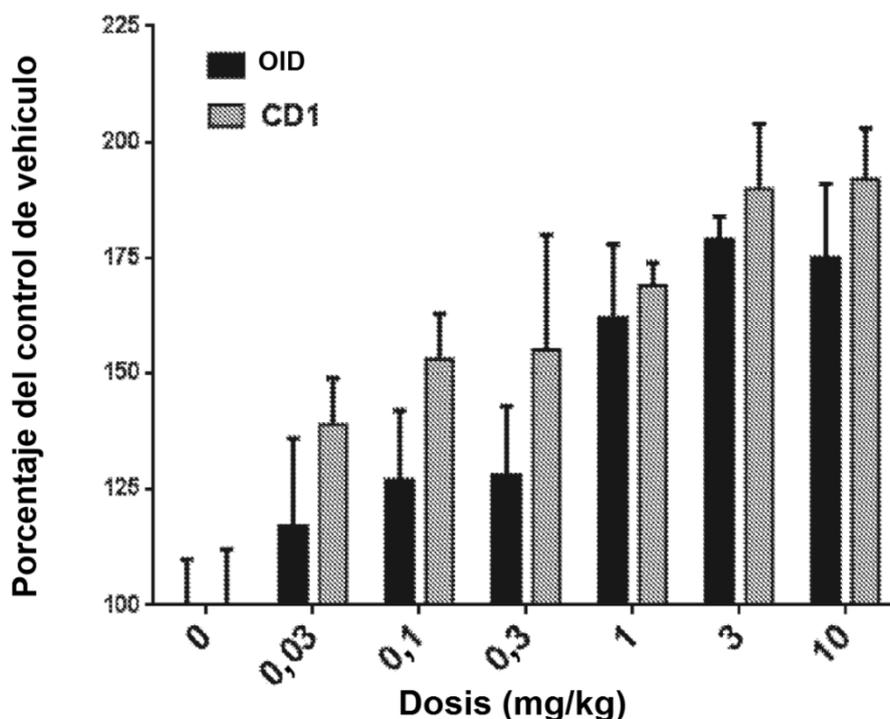
5-5-Yodo-N-4-((1-(metilsulfonil)propan-2-il)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (0,10 g, 0,199 mmol), imidazol (0,041 g, 0,596 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,082 g, 0,596 mmol) y yoduro de cobre (I) (7,57 mg, 0,040 mmol) en NMP (1,5 ml) se agitaron en un baño de aceite a 150 °C durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa C18 Agilent que eluyó con un gradiente de ACN al 20-95 %:agua:NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %. Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida para recuperar los diastereómeros en forma de sólidos de color pardo. 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1R,4r)-4-(((R)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (4,2 mg, 8,52 μmol). RMN 1H (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ: 1,24 - 1,32 (m, 5H) 1,45 - 1,59 (m, 2H) 2,03 - 2,13 (m, 4H) 2,61 - 2,69 (m, 1H) 3,06 (s, 3H) 3,14, (d, *J* = 5,02 Hz, 1H) 3,22 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H) 3,42 - 3,51 (m, 1H) 3,97 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H) 6,60 - 6,66 (m, 1H) 7,16 (s a, 1H) 7,47 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H) 7,59 (s a, 1H) 7,78 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H) 7,90 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H) 8,11 (s a, 1H). CLEM (ESLD) MH<sup>+</sup> = 444. 5-(1H-imidazol-1-il)-N-((1S,4s)-4-(((R)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)amino)ciclohexil)-1H-indolo-7-carboxamida (5,6 mg, 0,012 mmol). RMN 1H (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ: 1,23 (d, *J* = 6,53 Hz, 3H) 1,63 - 1,90 (m, 8H) 2,93 (s a, 1H) 3,08 (s, 3H) 3,19 - 3,24 (m, 1H) 3,43-3,50 (m, 1H) 4,06 (s a, 1H) 6,62 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H) 7,16 (s a, 1H) 7,47 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H) 7,60 (s a, 1H) 7,80 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H) 7,90(d, *J* = 1,76 Hz, 1H) 8,12 (s a, 1H). CLEM (ESLD) MH<sup>+</sup> = 444.

Procedimiento de CLEM para el análisis *in vivo* de compuestos de NAD + +

Se dosificaron con el ejemplo 5 ratones OID (obesos inducidos por dieta) alimentados a demanda con una dieta de altas grasas al 60 % y ratones CD-1, a 0, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, y 10 mg/kg en una formulación de HPMC al 0,5 %: Tween 80 al 0,1 % ajustado a pH ~3,5. Se recogieron sangre y tejidos 2 horas posdosis, diluyendo la sangre 1:1 con EDTA al 5 % en agua, mezclando y se congelando en hielo seco. Se cortaron muestras de hígado de 100-250 mg, se registraron los pesos húmedos y se colocó el tejido en un tubo y congeló instantáneamente en nitrógeno líquido.

Las muestras se almacenaron a -80 °C, realizando la preparación de la muestra inmediatamente después de retirarla del congelador debido a la inestabilidad del NAD<sup>+</sup> en matrices a temperatura ambiente. Se añadió matriz de lisado de cuentas metálicas a cada tubo, junto con la muestra diluida 4 veces con de acetonitrilo:agua que contenía un inhibidor de CD38 y O<sup>18</sup>NAD<sup>+</sup> a 80:20. Las muestras se homogeneizaron en un FastPrep-24 de MP a 6 m/s durante 60 segundos. El homogeneizado se centrifugó a 13.000 rpm durante 5 minutos, se transfirió el sobrenadante a una placa de 96 pocillos y se diluyó 1:10 con agua. El análisis de NAD<sup>+</sup> se realizó mediante la inyección de 10 μl en una columna Zorbax Hillic Plus en una HPLC Agilent 1290 y un espectrómetro de masas API4000 de Sciex, controlando la transición 664-428 para NAD<sup>+</sup> y 668-136 para el patrón interno de O<sup>18</sup>NAD<sup>+</sup>. La separación por CL se logró con la fase móvil A - agua con acetato de amonio al 0,1 % y la fase móvil B - acetonitrilo c/ácido fórmico al 0,1 %, comenzando con el 98 % de fase móvil A seguido de un gradiente de 0,5 min hasta el 5 % de fase móvil. Los datos se informaron como una relación de áreas del NAD<sup>+</sup> con respecto al patrón interno de O<sup>18</sup>NAD<sup>+</sup>.

## NAD hepático medio

Determinación de los valores de CI50 del inhibidor -

Se analizaron los inhibidores de CD38 en cuanto a su capacidad de inhibir la actividad de la enzima CD38 humana en un ensayo colorimétrico (Preugschat y col. (2008) Archives of Biochem and Biophys 479:114). El dominio extracelular de CD38 humana se expresó en *Pichia pastoris* y se purificó hasta la homogeneidad. El ensayo de actividad enzimática se realizó en una placa de bajo volumen de 384 pocillos en un volumen total de 20  $\mu$ l. Se administró en los pocillos de la placa de ensayo un intervalo de concentraciones de compuesto de prueba en 200 nl de DMSO. Las columnas 6 y 18 de la placa contenían DMSO sin compuesto y sirvieron como los controles de señal alta y señal baja (no se añadió CD38), respectivamente. Todas las adiciones de reactivos de ensayo a la placa se realizaron utilizando un Multidrop Combi y la placa se agitó durante 3-5 segundos después de cada adición. Se incubó CD38 (0,8 nM) con 10  $\mu$ l de compuesto de prueba que contenían HEPES 100 mM, pH 7,4, EDTA 4 mM y CHAPS 1 mM durante 30 minutos antes del inicio de la reacción. La reacción se inició mediante la adición de 10  $\mu$ l que contenían acetato de sodio 5 mM, pH 4,5, CHAPS 1 mM, NAD<sup>+</sup> 200  $\mu$ M y GW323424X 500  $\mu$ M. Las soluciones para cada una de las dos adiciones se prepararon cada día a partir de soluciones madre concentradas de los componentes individuales. Las concentraciones finales en el ensayo fueron HEPES 50 mM, EDTA 2 mM, CHAPS 1 mM y acetato de sodio 2,5 mM, NAD<sup>+</sup> 100  $\mu$ M, GW323434X 250  $\mu$ M y CD38 0,4 nM. GW323434X es un compuesto 4-piridínico que actúa como un nucleófilo que participa en la reacción de intercambio de bases con la nicotinamida en NAD<sup>+</sup>, para formar un nuevo dinucleótido que se absorbe a 405 nm. La formación catalítica de este nuevo cromóforo se siguió en un lector de microplacas Envision, leyendo la absorbancia en dos puntos de tiempo, normalmente con una diferencia de 30 minutos dentro de los primeros 45 minutos de la reacción. Estos puntos de tiempo se establecieron de forma empírica para garantizar que las tasas determinadas estuvieran en un intervalo lineal de formación de producto. El análisis de los datos se realizó de la siguiente manera utilizando ActivityBase XE (Abase XE). Los datos de las lecturas a los 15 y 45 minutos se procesaron realizando una función de resta del valor de lectura a los 45 minutos menos el valor de lectura a los 15 minutos para cada pocillo de la placa. Los valores resultantes para los pocillos no de control se convirtieron en % de inhibición utilizando la fórmula  $100 \cdot ((U-C1)/(C2-C1))$ , en que U es el valor del pocillo de prueba, C1 es el promedio de los valores de los pocillos de control de señal alta (columna 6), y C2 es el promedio de los valores de los pocillos de control de señal baja (columna 18). La inhibición porcentual (y) se representó frente a la concentración del inhibidor (x) y el ajuste de la curva se realizó con la siguiente ecuación de cuatro parámetros:  $y = A + ((B-A)/(1+(10^{\wedge}x/10^{\wedge}C)^{\wedge}D))$ , en que A es la respuesta mínima, B es la respuesta máxima, C es el log<sub>10</sub> de CI<sub>50</sub>, y D es la pendiente de la función de Hill. Los resultados para cada compuesto se registraron como valores de pCI<sub>50</sub> (-C en la ecuación anterior).

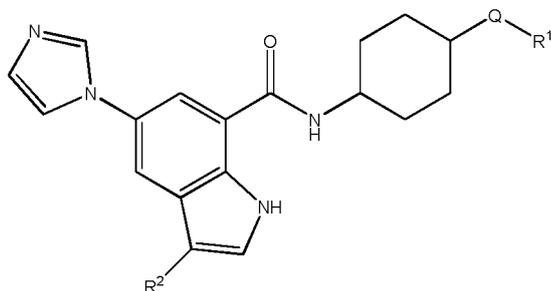
El dominio extracelular recombinante de CD38 de ratón se expresó en células CHO CGE y se purificó hasta la homogeneidad. Los valores de pCI<sub>50</sub> para los inhibidores contra CD38 de ratón se generaron utilizando la enzima en un ensayo basado en fluorescencia, en el cual la reacción enzimática se produjo en un volumen de 10  $\mu$ l en una placa de ensayo de bajo volumen de 384 pocillos. El ensayo cuantificó la hidrólisis de NAD + catalizada por CD38 a

lo largo de 45 minutos de tiempo de reacción, en el que la velocidad fue lineal. Se administró en los pocillos de la placa de ensayo un intervalo de concentraciones de compuesto de prueba en 100 nl de DMSO. Las columnas 6 y 18 de la placa contenían DMSO y sirvieron como los controles de señal baja y señal alta, respectivamente. La columna 18 contenía un potente inhibidor de CD38 de ratón para definir el control de señal alta (sin actividad enzimática). Las adiciones a la placa que no fueran del compuesto se realizaron utilizando un Multidrop Combi y la placa se agitó durante 3-5 segundos después de cada adición. Se incubó CD38 (0,45 nM) con 5 ul de compuesto de prueba que contenían HEPES 20 mM, pH 7,2, EDTA 1 mM, CHAPS 1 mM durante 30 minutos antes del inicio de la reacción. La reacción se inició mediante la adición de 5 µl que contenían HEPES 20 mM, pH 7,2, EDTA 1 mM, CHAPS 1 mM y NAD+ 60 µM. Las concentraciones finales en el ensayo fueron HEPES 20 mM, pH 7,2, EDTA 1 mM, CHAPS 1 mM, NAD+ 30 µM y CD38 de ratón 0,225 nM. Después del tiempo de reacción, la cantidad de NAD+ restante se cuantificó convirtiéndolo en NADH utilizando alcohol deshidrogenasa (ADH). La ADH se añadió en 5 µl que contenían 9 U/ml de ADH, pirofosfato de sodio 90 mM, pH 8,8, etanol 90 mM, EDTA 1 mM y CHAPS 1 mM. La reacción de la alcohol deshidrogenasa se detuvo por la adición de 5 µl de HEPES 1 M, pH 7,0, EDTA 1,0 mM y CHAPS 1 mM que contenía ditioneitol (DTT) 0,8 M, y la fluorescencia del NADH se midió en un lector de placas Envision (excitación de 340 nm, emisión de 460 nm). Las soluciones para cada una de las cuatro adiciones se prepararon cada día a partir de soluciones madre concentradas de los componentes individuales, excepto el DTT que se preparó a diario a partir de un sólido. En este ensayo, un aumento en la actividad enzimática da como resultado una señal fluorescente medida disminuida. Cada placa de compuestos se procesó por duplicado con (placa A) y sin (placa B) ADH. Los datos se adquirieron leyendo las placas en parejas y restando los valores de la placa B de la placa A, para obtener datos "corregidos" (lo que representa la fluorescencia intrínseca del compuesto de prueba). Usando Abase XE, las señales de fluorescencia "corregidas" para los pocillos no de control se convierten a valores de inhibición porcentual, utilizando la fórmula  $100-100*((U-C2)/(C1-C2))$ , en que U es el valor de la señal de fluorescencia "corregido" del pocillo de prueba, C1 es el promedio de los valores de fluorescencia "corregidos" de los pocillos de control de señal baja (columna 6; actividad enzimática completa de CD38) y C2 es el promedio de los valores de fluorescencia "corregidos" de los pocillos de control de señal alta (columna 18; actividad enzimática de CD38 inhibida al 100 %). Los datos de inhibición porcentual se ajustaron utilizando la ecuación de cuatro parámetros de ajuste a la curva descrita anteriormente. Para los datos presentados, los valores de pCI50 se convirtieron en valores molares de CI50 de acuerdo con la ecuación  $CI50 = 10^{-pCI50}$ . Se realizaron análisis estadísticos sobre los valores de CI50.

compuesto	CI50 (nM) de humana
ejemplo 1	++
ejemplo 2	++
ejemplo 3	+
ejemplo 4	+++
ejemplo 5	+++
ejemplo 6	+++
ejemplo 7	+++
ejemplo 8	++
ejemplo 9	+++
ejemplo 10	+
ejemplo 11	+++
ejemplo 12	+++
ejemplo 13	+
ejemplo 14	+++
ejemplo 15	+++
ejemplo 16	+
CI50 ≤ 500 nM = +++; CI50 > 500 nM pero ≤ 1000 nM = ++; CI50 > 1000 nM = +	

REIVINDICACIONES

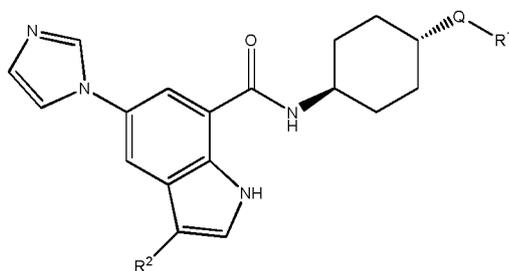
1. Un compuesto de Fórmula I



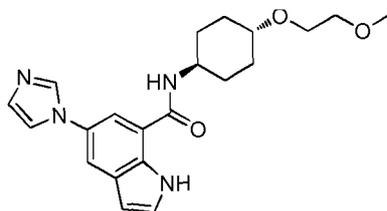
Fórmula I

- 5 en la que Q es O, NH, N(H)C(O) o C(O)N(H);  
 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-5</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> en la que dicho alquilo puede comprender porciones de cadena lineal, porciones de cadena ramificada, porciones de cicloalquilo, y en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con un OH u OCH<sub>3</sub> y en la que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> además está opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de flúor; y  
 10 R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o halógeno.

2. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.  
 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es H o Cl.  
 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es H.  
 15 5. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la orientación en el anillo de ciclohexilo es trans como se representa a continuación



6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1,3-5, que es:



- 20 7. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que se beneficie de un aumento del NAD<sup>+</sup>.  
 8. Un compuesto o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha enfermedad o afección es ENA, EPOC o AR.  
 9. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en terapia.