(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 774 517**

(51) Int. CI.:

C07D 405/14	(2006.01)	***A61K 31/404***	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	***A61K 31/416***	(2006.01)
C07D 235/16	(2006.01)	***A61P 29/00***	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)	***A61P 37/00***	(2006.01)
C07D 405/10	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 491/10	(2006.01)		
C07D 209/14	(2006.01)		
C07D 209/18	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2016 PCT/US2016/036283**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016 WO16200851**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2016 E 16731721 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3307734**

(54) Título: **Moduladores del receptor nuclear (ROR) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes**

(30) Prioridad:

09.06.2015 WO PCT/IB2015/001693
20.11.2015 US 201562257806 P
01.06.2016 US 201662343905 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2020

(73) Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

(72) Inventor/es:

ARGIRIADI, MARIA, A.;
BREINLINGER, ERIC, C.;
CUSACK, KEVIN, P.;
HOBSON, ADRIAN, D.;
POTIN, DOMINIQUE;
BARTH, MARTINE;
AMAUDRUT, JÉRÔME;
POUPARDIN, OLIVIA;
MOUNIER, LAURENT y
KORT, MICHAEL, E.

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

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

Moduladores del receptor nuclear (ROR) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que modulan la actividad de *Rorc* y el receptor RORγt, y su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

Las isoformas del receptor huérfano relacionado con el ácido retinoico (ROR) RORα, RORβ y RORγ son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares esteroideas, y desempeñan papeles prominentes en una variedad de procesos biológicos que incluyen el desarrollo de órganos, inmunidad, homeostasis y metabolismo de los lípidos, y ritmos circadianos (Jetten y otros. NURSA 2009, 7, 1). Los miembros de la familia ROR están compuestos por un dominio de unión a ligando (LBD) y un dominio de unión a ADN (DBD). La unión a ligando provoca un cambio conformacional que modula la unión de proteínas correguladoras: los agonistas reclutan coactivadores; los antagonistas y los agonistas inversos interrumpen la unión de los coactivadores o aumentan la unión de los correpresores reprimiendo así la transcripción de genes diana (Fauber y otros. J. Med. Chem. 2014, 57, 5871).

El timo γ del receptor huérfano relacionado con el ácido retinoico (RORγ, también denominado RORc y NR1F3) es codificado por *Rorc*; RORγ humano y de ratón comparten una alta homología de secuencia y una homología de sitio de unión casi idéntica (Jin, L. y otros. Mol. Endocrinol. 2010, 24, 923). El RORγ de mamíferos existe en dos isoformas distintas, RORγ y RORγt, que poseen LBD idénticos y difieren solo en sus secuencias *N*-terminales (Medvedev y otros. Gene 1996, 181, 199). La expresión de la isoforma RORγt está restringida a los órganos linfoides, incluido el timo, mientras que RORγ se expresa más ampliamente (hígado, músculo, riñón), similar al RORα que también se encuentra en el cerebro y el tejido adiposo (Kurebayashi, S. y otros. Proc. Natl. Acad. Sci., USA 2000, 97, 10132). RORβ se localiza en la corteza cerebral (Hirose, T. y otros. Biochem. Biophys Res. Commun. 1993, 194, 1371). RORγt es crítico para el desarrollo de ganglios linfáticos y parches de Peyer y para la diferenciación normal de células T helper-17 (Th17), células T γδ y células LTi (Sun y otros. Science 2000, 288, 2369).

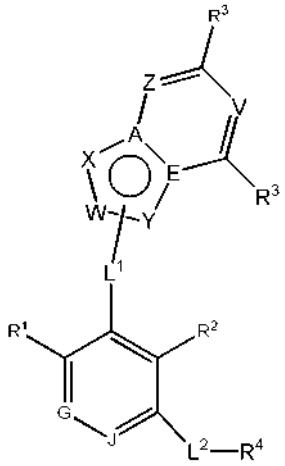
RORγt es un factor de transcripción obligatorio que controla la diferenciación de las células T $CD4^+$ vírgenes en el linaje Th17, y regula la transcripción de la citocina efectora IL-17 en las células Th17 y las células de la respuesta inmune innata tanto en roedores como en humanos (Ivanov, I. y otros. Cell 2006, 126, 1121). Las citocinas proinflamatorias que incluyen IL-17A, IL-17F e IL-22 producidas por células Th17 y otros linfocitos $RORγt^+$ activan y dirigen la respuesta inmune a los patógenos extracelulares (Eberl, G. y otros. Nat. Immunol. 2004, 5, 64). La interrupción de RORγ por la ablación genética de *Rorc* en ratones atenúa la gravedad de la enfermedad en modelos murinos de autoinmunidad e inflamación, incluida la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) inducida por péptido antigénico, dermatitis psoriasiforme inducida por imiquimod y enfermedad alérgica de las vías respiratorias. La desregulación de la transcripción y secreción de IL-17 ha implicado múltiples trastornos autoinmunes humanos, que incluyen psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), asma y esclerosis múltiple (EM) (por ejemplo, ver: Yang, X. y otros. Inmunidad 2008, 28, 29; Pantelyushin, S. y otros, J. Clin. Invest. 2012, 122, 2252; Leppkes, M. y otros. Gastroenterología 2009, 136, 257; y Tilley, J. y otros, J. Immunol. 2007, 178, 3208). El resultado de ensayos clínicos recientes con anticuerpos neutralizantes contra IL-17A y su receptor IL-17RA sirve para resaltar el papel de esta citocina en la patogénesis de la enfermedad de psoriasis (Papp, K. y otros. New. Engl. J. Med. 2012, 366, 1181; Leonardi, C. y otros. New. Engl. J. Med. 2012, 366, 1190;. La atenuación de la producción de IL-17 a partir de células T activadas y Th17, por ejemplo, mediante inhibición o RORγt, puede ofrecer un beneficio terapéutico similar.

El documento WO 2015036411 A1 (Hoffman La Roche) describe una serie de derivados de ceto-imidazopiridina como moduladores de RORc y establece que estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la artritis.

Existen agentes terapéuticos para tratar una variedad de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, pero aún existe una importante necesidad médica no satisfecha en estas áreas terapéuticas. Dado el papel de IL-17 en la enfermedad humana y la validación de IL-17 y RORγ como objetivos en modelos murinos de enfermedad, se contemplan compuestos capaces de modular la actividad de RORγt para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de múltiples trastornos inmunes e inflamatorios.

Resumen de la invención

En una primera realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I-a)



Fórmula (Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
G y J son independientemente CH o N;
W es C o CR^a, L^1 está conectado a W o Y; y
A y E son independientemente C o N, siempre que ambos no sean N;
V es CR^3 o N;
X es CR^a, NR^a, N u O;
Y es C, CR^a, NR^a, N, O o S;
Z es CR^3 o N; o
W es N o NR^a, L^1 está conectado a W o Y; y
A y E son independientemente C o N, siempre que ambos no sean N;
V es CR^3 o N;
X es CR^a, NR^a o N;
Y es C, CR^a o N;
Z es CR^3 o N; o
L^1 es $-CH_2-$ o C(O);
L^2 es -C(O)-;
R^1 y R^2 son independientemente halógeno, $-O-(C_1-C_3)$alquilo, ciclopropilo, o (C_1-C_3)alquilo;
cada R^3 es independientemente -H, $-CF_3$, -CN, halógeno, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)N(R^e)_2$, NR^eCOR^e, $-(C_1-C_3)$alquilo, $-O-(C_1-C_3)$alquilo, $-S-(C_1-C_3)$alquilo, (C_3-C_6)cicloalquilo o morfolinilo;
R^4 es (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CO_2H$, o $-CO_2(C_1-C_4)$alquilo; o
R^4 es -NH-CH_2-tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido con uno o dos -OH o $-O(C_1-C_4)$alquilo; o
R^4 es $-N(H)-(C_3-C_6)$cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más F, -OH, -COOH o $-CO_2(C_1-C_4)$alquilo; o
R^4 es (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más F, -OH, -COOH, o $-CO_2(C_1-C_4)$alquilo; o
R^4 es azabiciclo[2,2,1]heptanilo o azabiciclo[3,1,0]hexanilo, cada uno opcionalmente sustituido con $-CO_2H$ o $-CO_2(C_1-C_4)$alquilo; o
R^4 es azaspiro[3,3]heptanilo opcionalmente sustituido con $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$ CH_3; o
R^4 es 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonanilo, o 2-oxa-8-azaspiro[4,5]decanilo, cada uno opcionalmente sustituido con $-CH_2CO_2H$; o
R^4 es azetidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-CH_3$, -OH, $-OCH_3$, $-(C_1-C_4)$alquileno-OH, $-CH_2OCH_3$, $-(C_1-C_4)$alquilenO(C_1-C_4)alquilo, $-CO_2(C_1-C_4)$alquilo, $-CO_2H$, $-(C_1-C_4)$alquileno-CO_2H, $-(C_1-C_4)$alquileno-$CO_2-(C_1-C_4)$alquilo, $-N(CH_3)_2$, o pirrolidinilo; o
R^4 es 1,2-diazepanilo o 1,4-diazepanilo, cada uno opcionalmente sustituido con $-(C_1-C_4)$alquileno-OH; o
R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido con =O; o
R^4 es piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -halo, -CN, $-(C_1-C_4)$alquilo, $-CH_2$-ciclopropilo, $-(C_1-C_4)$alquileno-F, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, -COOH, $-(C_1-C_4)$alquileno COOH, $-CH(OH)CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2(C_1-C_4)$alquilo, $-CH(OH)CO_2CH_3$, $-(C_1-C_4)$alquileno $-C(=O)O(C_1-C_4)$alquilo, $-(C_1-C_4)$alquileno -OH, -OH, $-O(C_1-C_4)$alquilo, $-(C_1-C_4)$alquileno $O(C_1-C_4)$alquilo, $-O(C_1-C_4)$alquilenoCO$_2$H, $-O(C_1-C_4)$alquileno C(=O)O(C_1-C_4)aquilo, $-CONHCH_3$, $-SO_2-(C_1-C_4)$alquilo $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$alquilo, $-N((C_1-C_4)$alquilo$)_2$, ácido ciclobutanocarboxílico, u oxetanilo
cada R^a es independientemente H, $-C(O)CH_3$, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido o $-S(O)_2$-fenilo; y
R^e es independientemente H o (C_1-C_3)alquilo;

siempre que no más de dos de A, E, W, X y Y sean N.

En una segunda realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que R^1 y R^2 son ambos halo o $-CH_3$.

En una tercera realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que W es C o CH, A es C y E es C.

En una cuarta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que G es CH.

En una quinta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que J es CH.

En una sexta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es CH; X es CR^a, en el que R^a es H o $-CH_3$; Y es N; A es C; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H; Z es N o CR^3, en el que R^3 es H, $-CH_3$, o $-CF_3$; L^1 está conectado a Y; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl o $-CH_3$; R^2 es -Cl o $-CH_3$; cada R^3 es independientemente H, -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SCH_3$, o ciclopropilo; y R^4 es 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido.

En una séptima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la sexta realización en el que el R^4 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido por $-CH_2CO_2H$.

En una octava realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la sexta realización en el que R^4 piperidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido por $-CH_3$, -COOH, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, o -OH.

En una novena realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es CH; X es N; Y es N; Z es CR^3; A es C; E es C; V es CR^3; y L^1 está conectado a Y.

En una décima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es C; X es NR^a, en el que R^a es H o $-CH_3$; Y es CR^a, en el que R^a es H; Z es N; A es C; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H; L^1 está conectado a W; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$, o $-CF_3$; y R^4 es morfolinilo, opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido.

En una undécima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la novena realización, en el que el R^4 piperazinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con $-SO_2CH_3$; el piperidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido por -CN, $-CH_3$, -OH, -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o $-SO_2CH_3$,

En una duodécima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es C; X es CR, en el que R^a es H o $-CH_3$; Y es N; A es N; E es C; Z es N; V es CR^3, en el que R^3 es H o $-CH_3$; L^1 está conectado a W; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, -Cl, -CN, $-CH_3$, o $-CF_3$; y R^4 es morfolinilo, opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_3$, $-SO_2CH_3$, o oxetanilo), o piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_2COOH$, oxetanilo).

En una decimotercera realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es C; X es CR^a, en el que R^a es H o $-CH_3$; Y es N; Z es CR^3, en el que R^3 es H; A es N; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H; L^1 es conectado a W; L^1 es $-CH_2-$; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, -CN, $-CH_3$, o $-CF_3$; R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con oxetanilo), piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con -OH, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2Me$, $-N(CH_3)_2$, oxetanilo), o pirrolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con -OH).

En una decimocuarta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es N; X es CR^a, en el que R^a es H o $-CH_3$; Y es N; Z es CR^3, en el que R^3 es H; A es C; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H; L^1 está connextado a W; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$, o $-CF_3$; y R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_2COOH$).

En una decimoquinta, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es N; X es CR^a, en el que R^a es H o $-CH_3$; Y es N; Z es CR^3, en el que R^3 es H; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H; L^1 está conectado a Y; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$, o $-CF_3$; y R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_2COOH$, oxetanilo).

En una decimosexta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es N; X es NR^a, en el que R^a es H o $-CH_3$; Y es C; Z es CR^3, en el que R^3 es H; A es C; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H; L^1 está conectado a Y; L^1 es $-CH_2-$; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl;

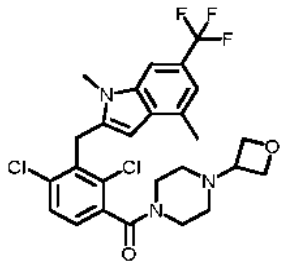
cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$, o $-CF_3$; y R^4 es piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_2COOH$).

En una decimoséptima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es C; X es NR^a, en el que R^a es H o CH_3; Y es CR^a, en el que R^a es H; Z es CR^3, en el que R^3 es H; A es C; E es C; V es N; L^1 está conectado a W; L^1 es $-CH_2-$; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, -CN, $-CF_3$, o CH_3; y R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido o piperazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con oxetanilo).

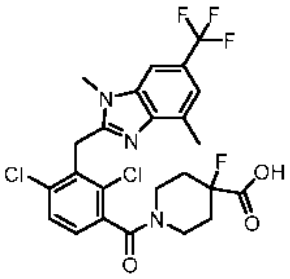
En una decimoctava realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es C; X es CR^a, en el que R^a es H o CH_3; Y es N; Z es CR^3, en el que R^3 es H; A es C; E es C; V es N; L^1 está conectado a Y; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CF_3$, o $-CH_3$; y R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_2COOH$).

En una decimonovena realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a quinta, en el que W es CR^a, en el que R^a es H; X es O o NR^a, en el que R^a es H o $-CH_3$; Y es C; Z es CR^3, en el que R^3 es H o $-CF_3$; A es C; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H; L^1 está conextado a Y; L^1 es $-CH_2-$; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$; y R^4 es piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_3$, -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$).

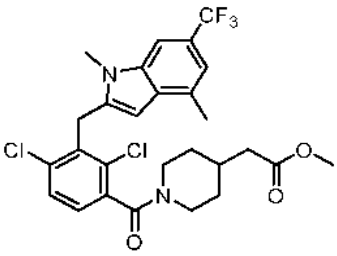
En una vigésima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto es:



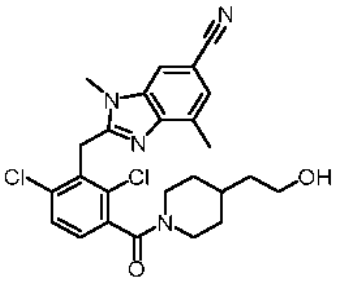
A1 ,



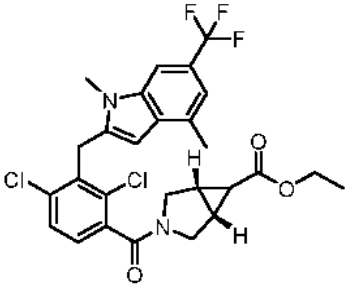
BM-1 ,



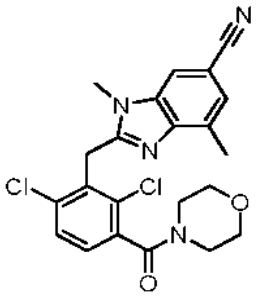
A1-1 ,



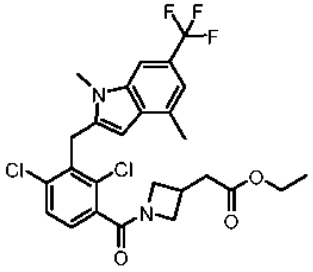
BN ,



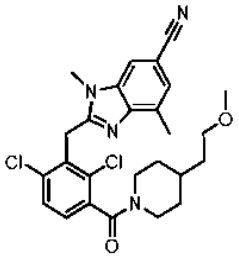
A1-2 ,



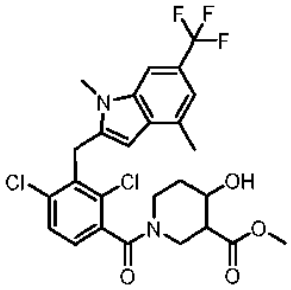
BN-1 ,



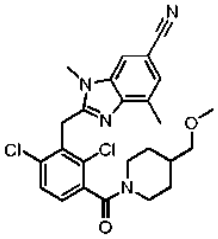
A1-3 ,



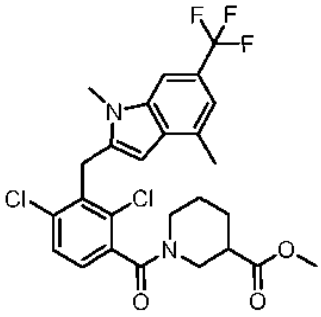
BN-3 ,



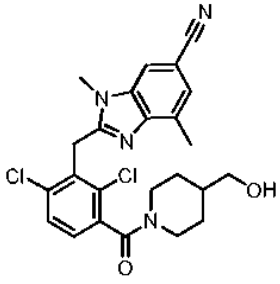
A1-4 ,



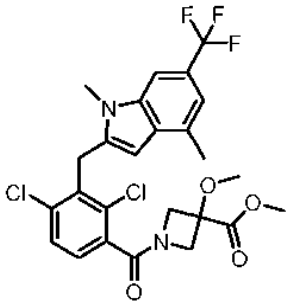
BN-4 ,



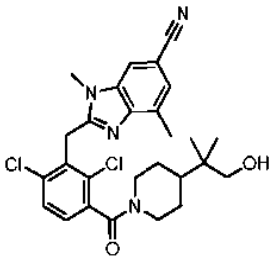
A1-5 ,



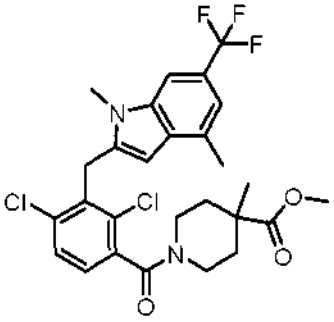
BN-5 ,



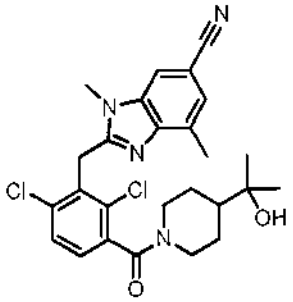
A1-6 ,



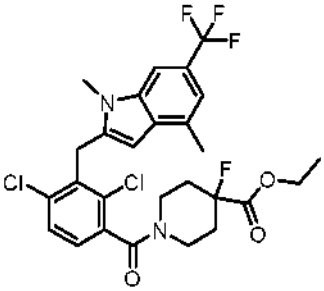
BN-6 ,



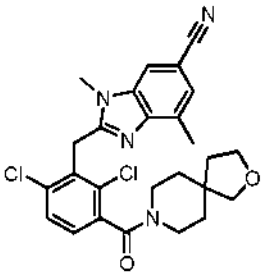
A1-7 ,



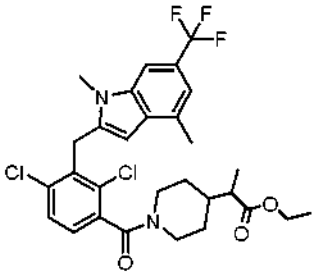
BN-7 ,



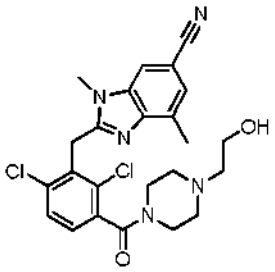
A1-8 ,



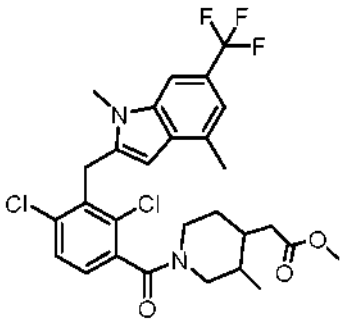
BN-8 ,



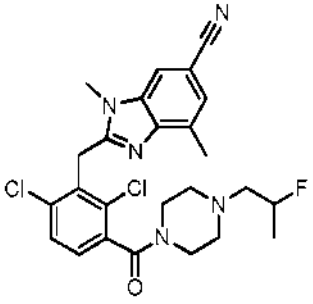
A1-9 ,



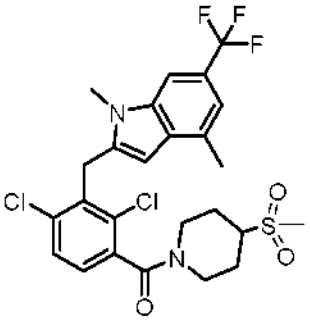
BN-9 ,



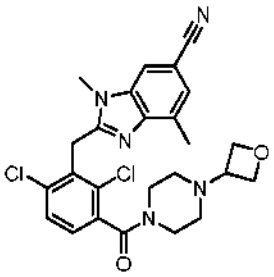
A1-10 ,



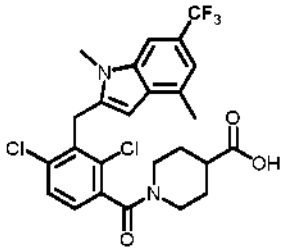
BN-10 ,



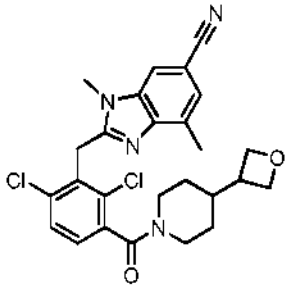
A1-11 ,



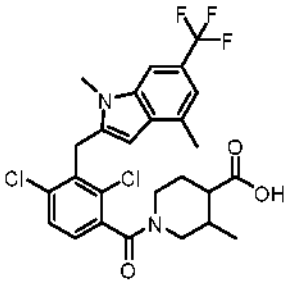
BN-11 ,



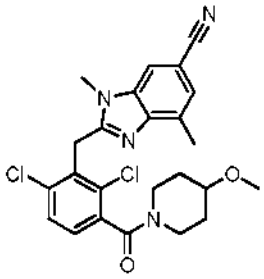
B ,



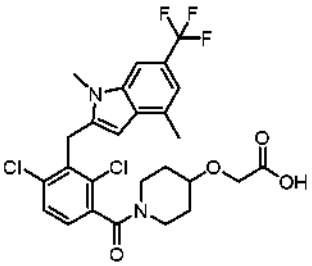
BN-12 ,



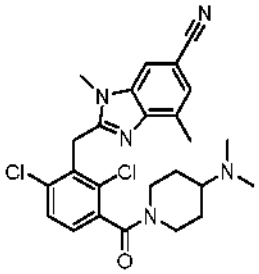
B-1 ,



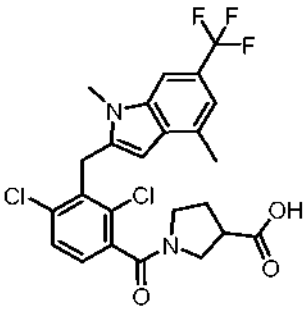
BN-13 ,



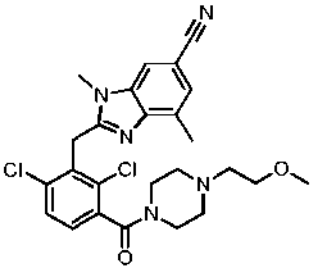
B-2 ,



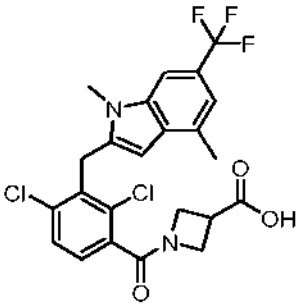
BN-14 ,



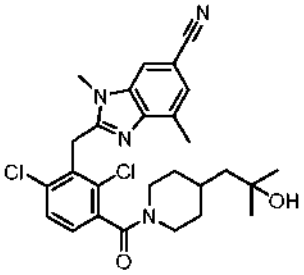
B-3



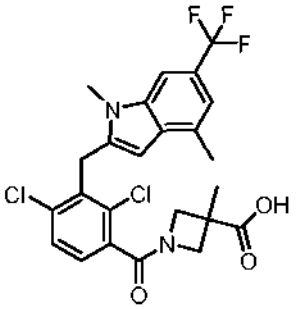
BN-15



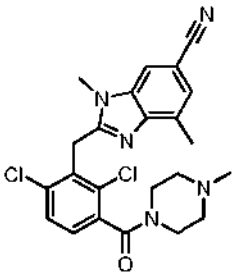
B-4



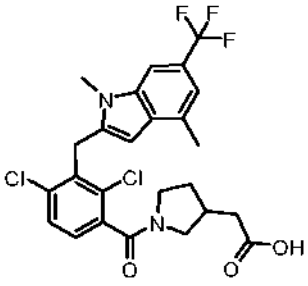
BN-16



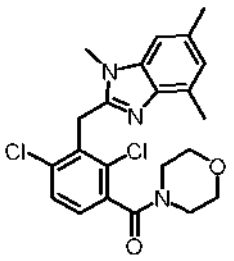
B-5



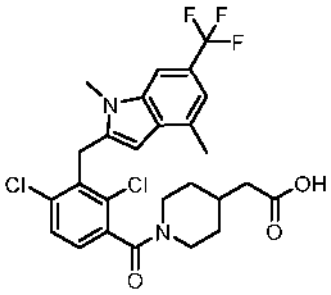
BN-17



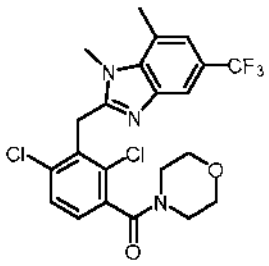
B-6



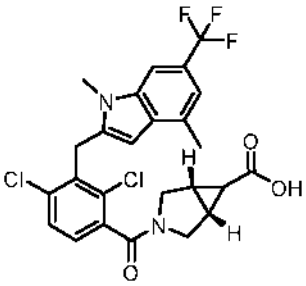
BO



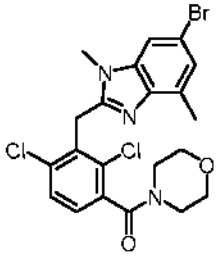
B-7 ,



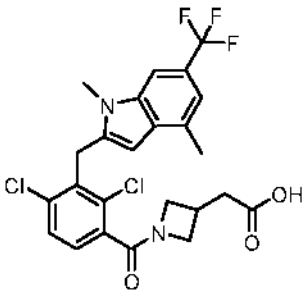
BP ,



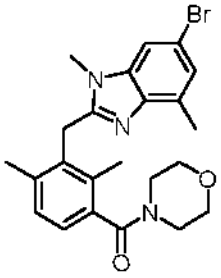
B-8 ,



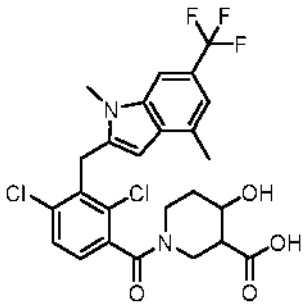
BQ ,



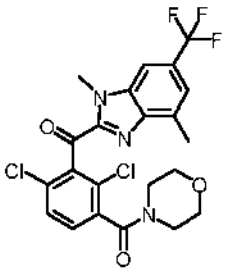
B-9 ,



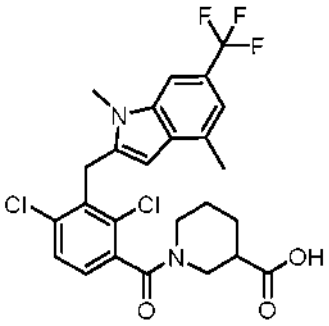
BR ,



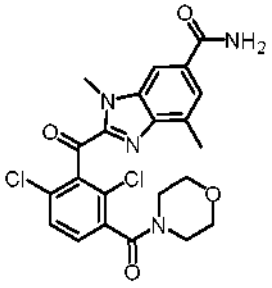
B-10 ,



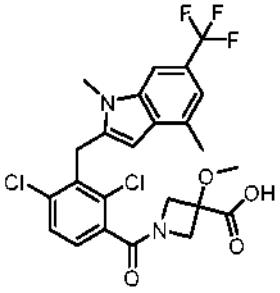
BS ,



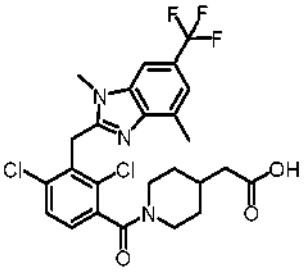
B-11 ,



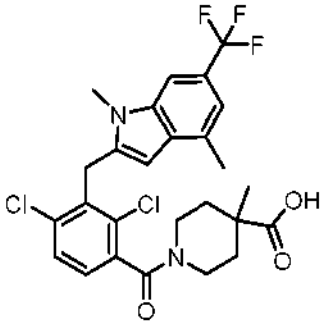
BT ,



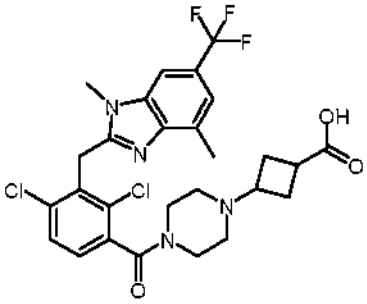
B-12 ,



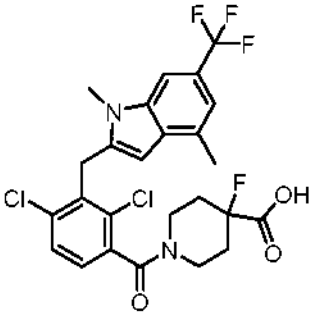
BU ,



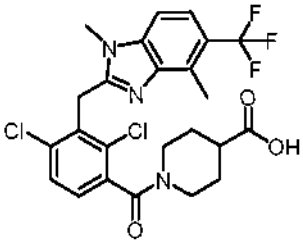
B-13 ,



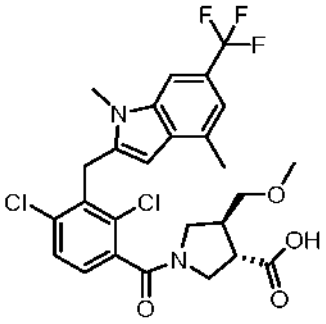
BV ,



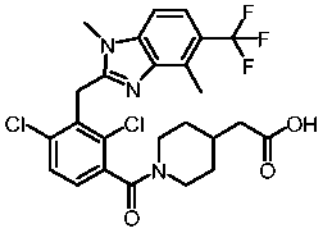
B-14 ,



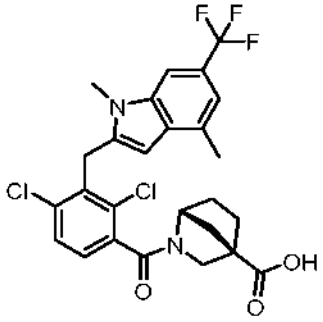
BY ,



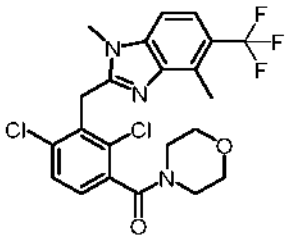
B-15



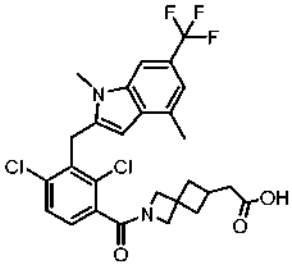
BZ



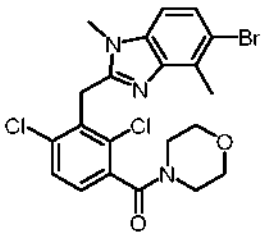
B-16



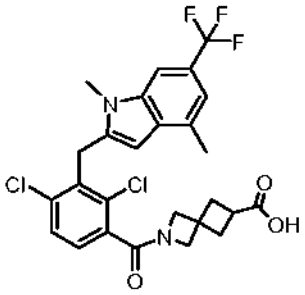
CA



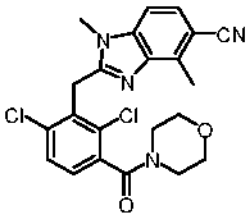
B-17



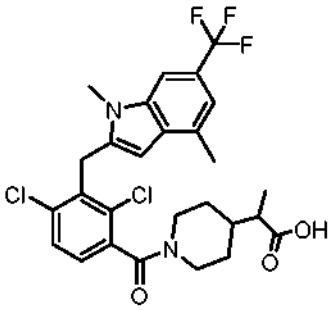
CB



B-18

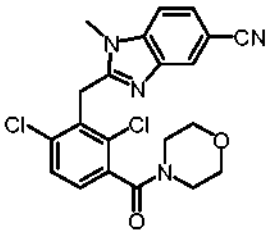


CC



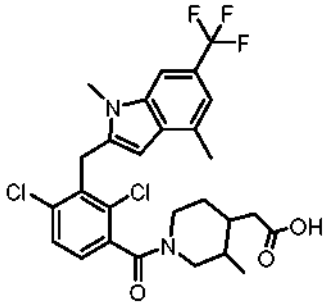
B-19

,



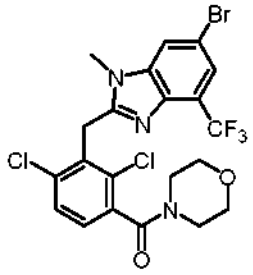
CD

,



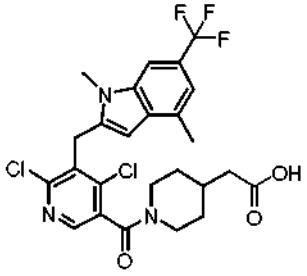
B-21

,



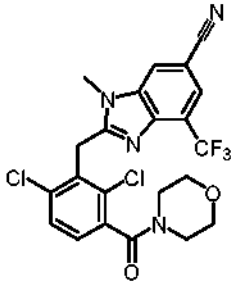
CE

,



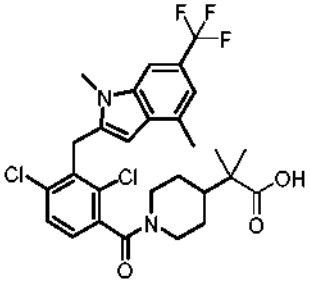
B-22

,



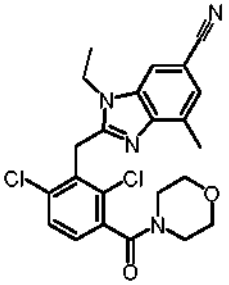
CF

,



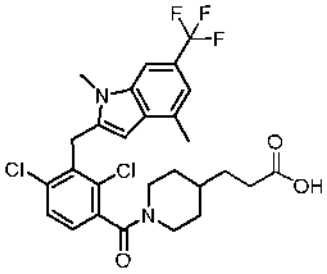
B-23

,



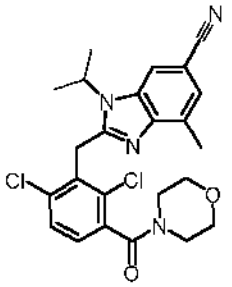
CG

,



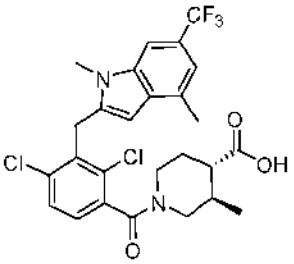
B-24

,



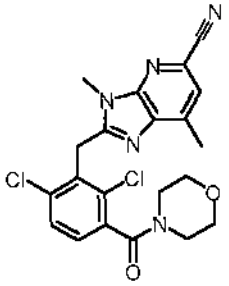
CH

,



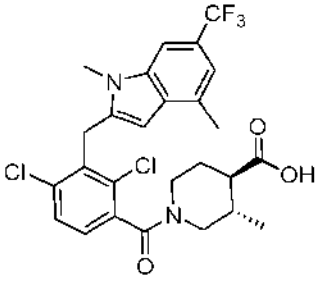
B-26

,



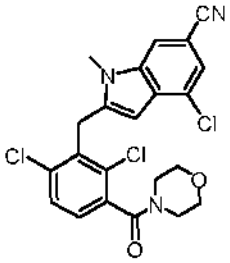
CI

,



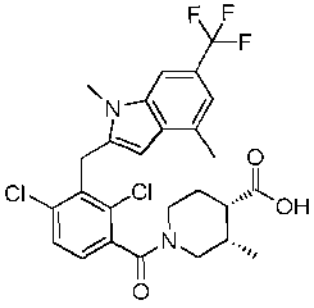
B-27

,



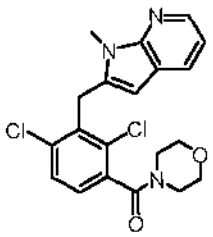
CJ

,



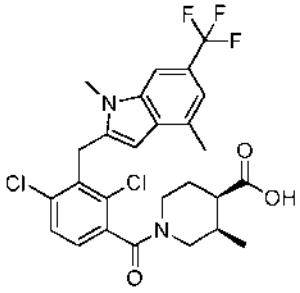
B.2

,

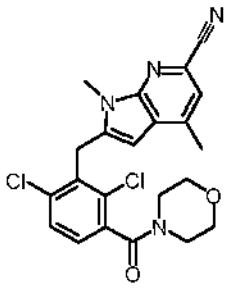


CK

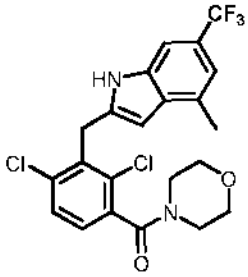
,



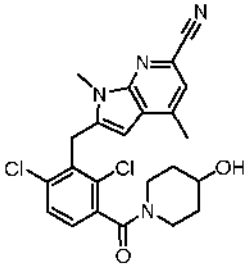
B.2 ,



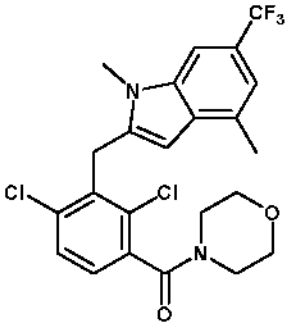
CL ,



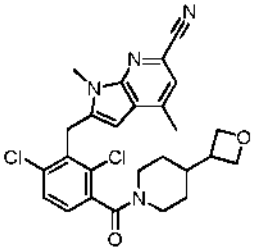
C ,



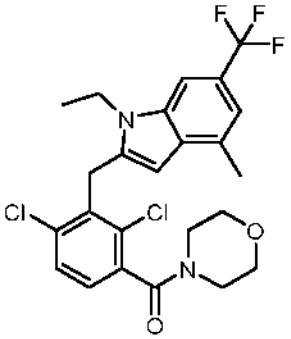
CL-1 ,



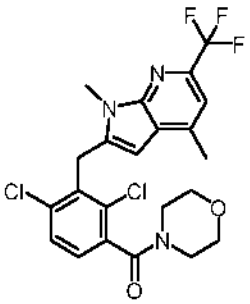
D ,



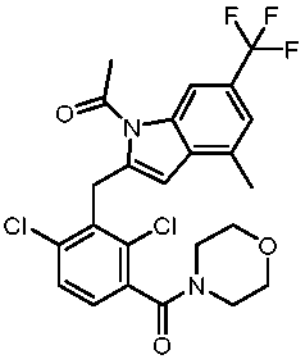
CL-2 ,



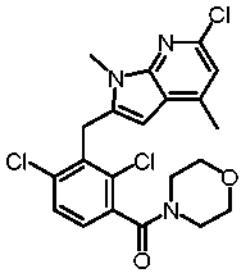
D-1 ,



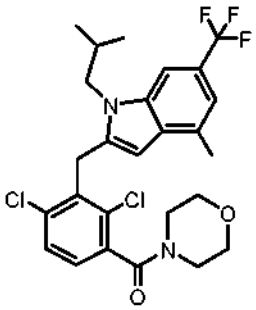
CM ,



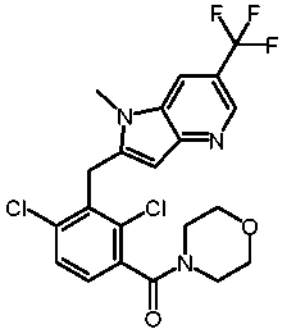
D-2



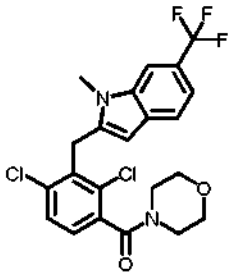
CM1



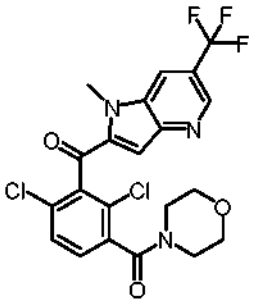
D-3



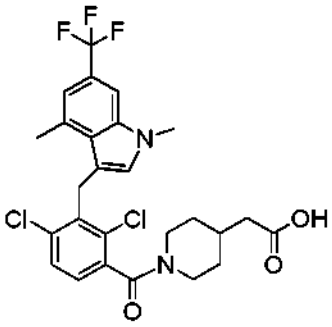
CO



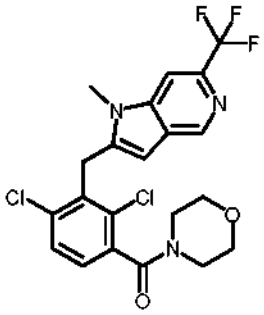
E



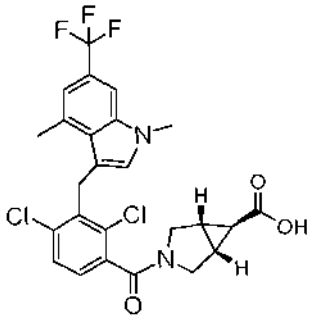
CP



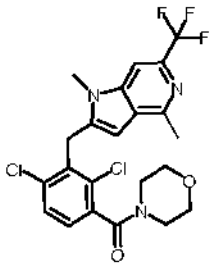
F



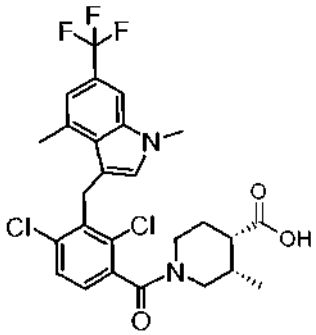
CQ



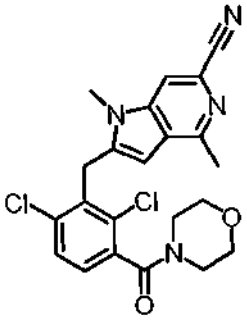
F1-1 ,



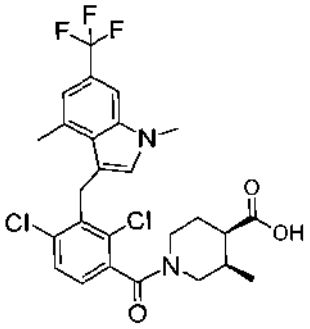
CR ,



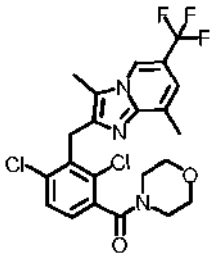
F1-2 ,



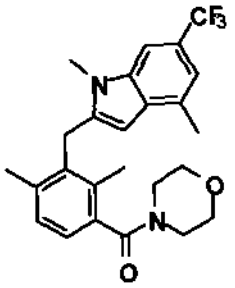
CS ,



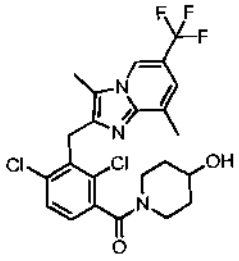
F1-3 ,



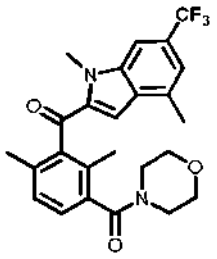
CT ,



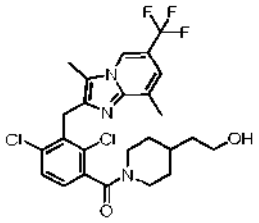
G ,



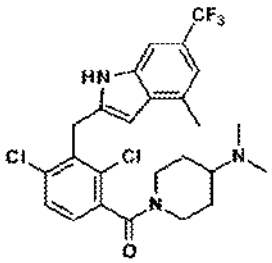
CT-1 ,



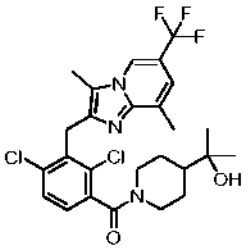
G1 ,



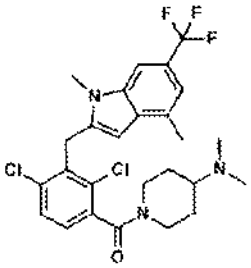
CT-2 ,



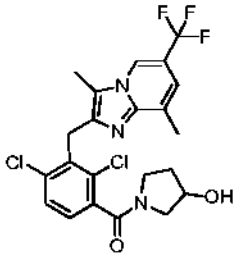
H ,



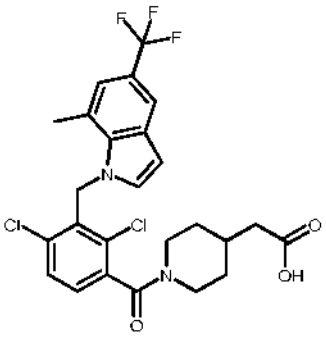
CT-3 ,



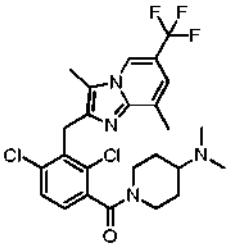
I ,



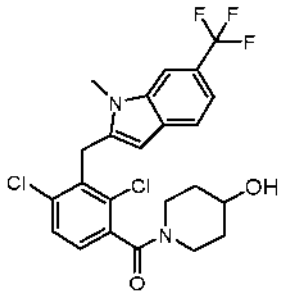
CT-4 ,



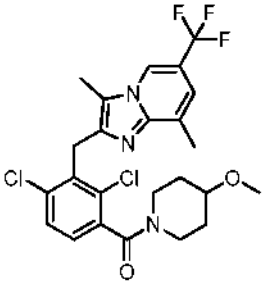
J ,



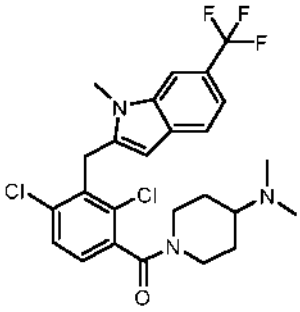
CT-5 ,



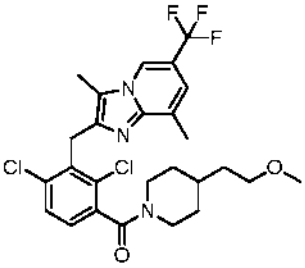
L



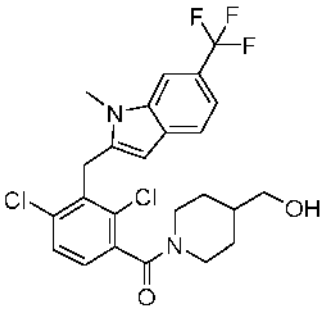
CT-6



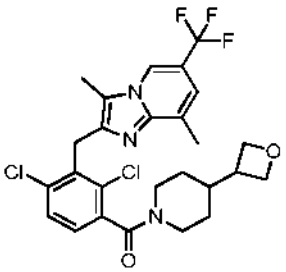
L-1



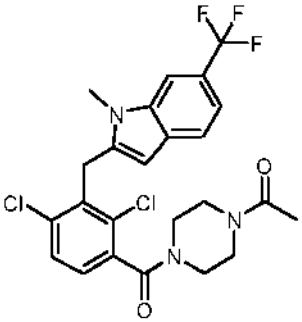
CT-7



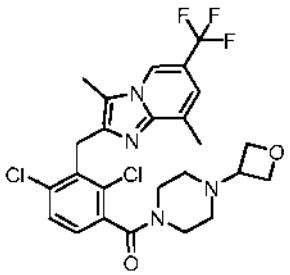
L-2



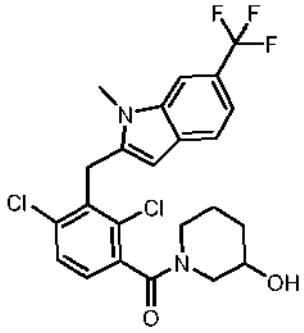
CT-8



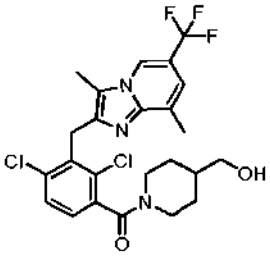
L-3



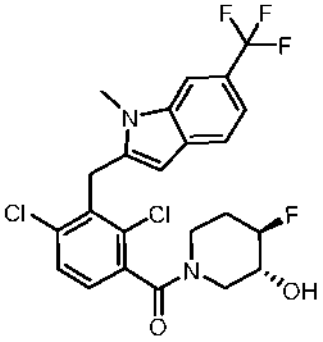
CT-9



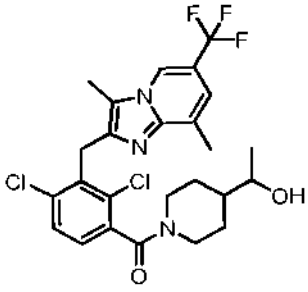
L-4 ,



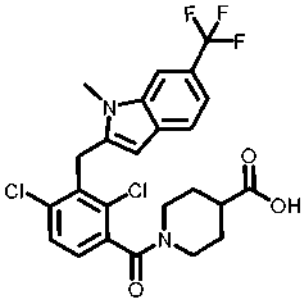
CT-10 ,



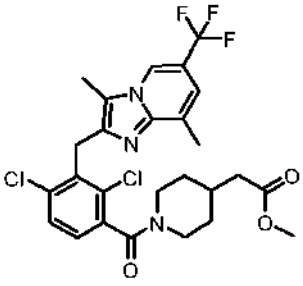
L-5 ,



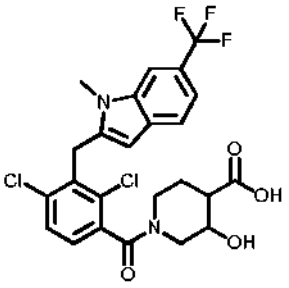
CT-11 ,



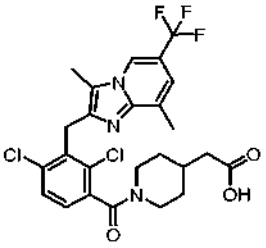
M ,



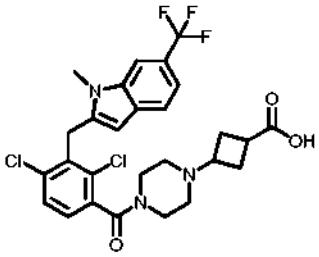
CT-12 ,



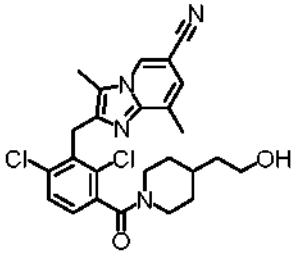
N ,



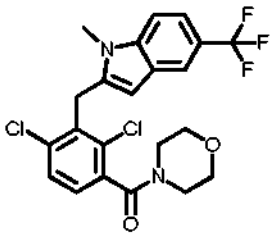
CU ,



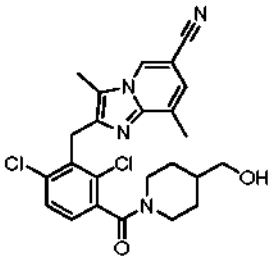
O ,



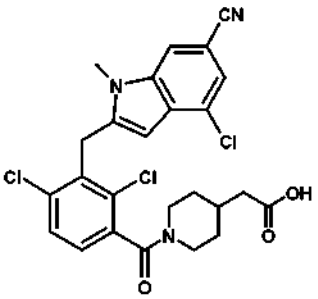
CV ,



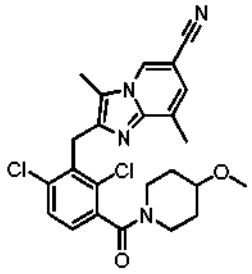
P ,



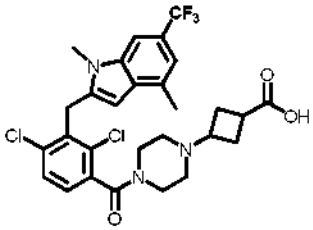
CV-1 ,



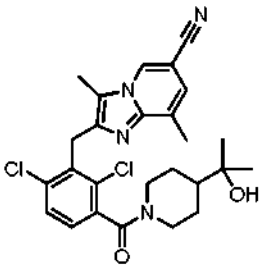
R ,



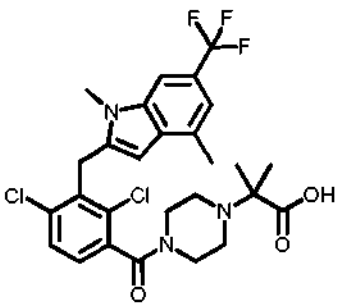
CV-2 ,



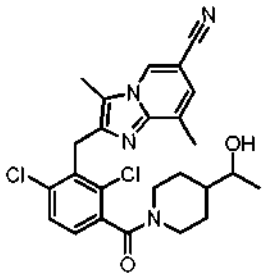
S ,



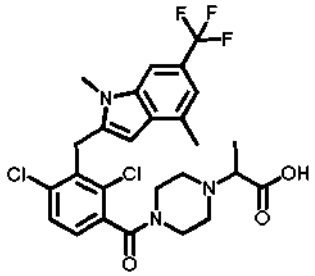
CV-3 ,



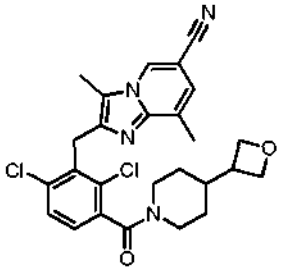
T ,



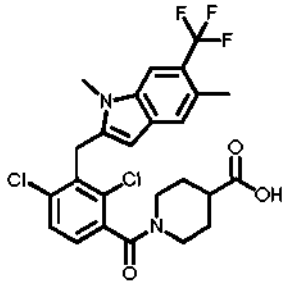
CV-4 ,



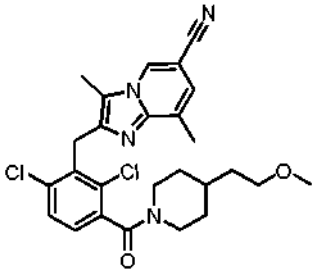
U ,



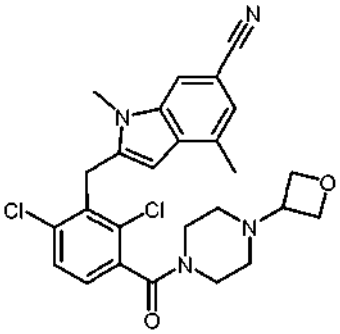
CV-5 ,



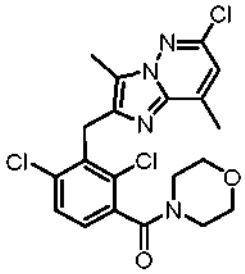
V ,



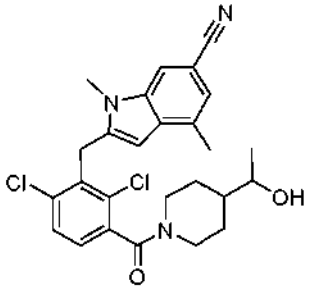
CV-6 ,



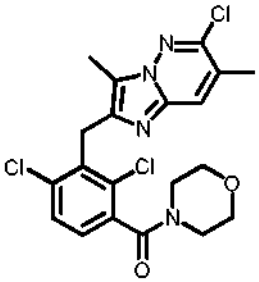
AA ,



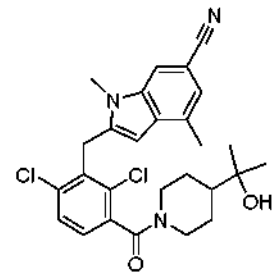
CW ,



AA-1 ,

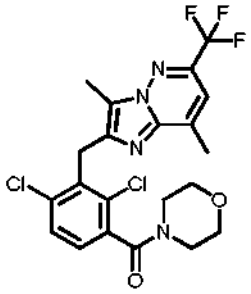


CY ,



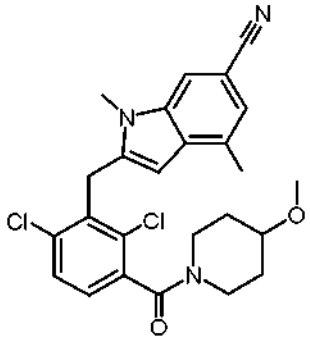
AA-2

,



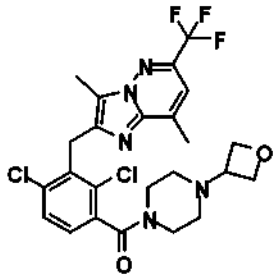
CZ

,



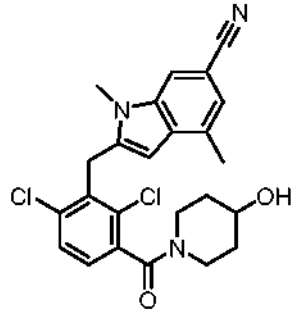
AA-3

,



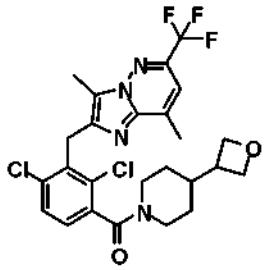
CZ-1

,



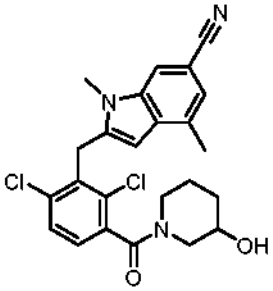
AA-4

,



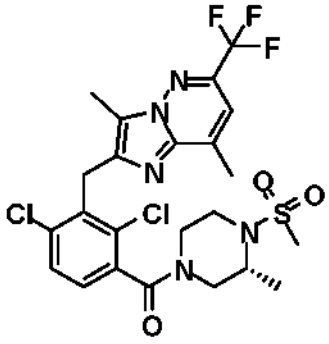
CZ-2

,



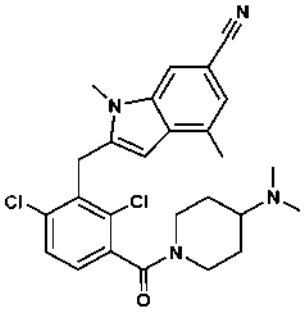
AA-5

,

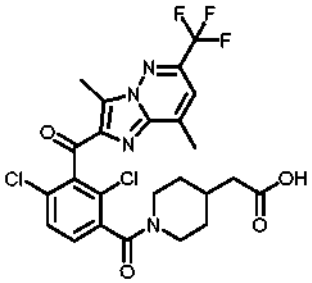


CZ-3

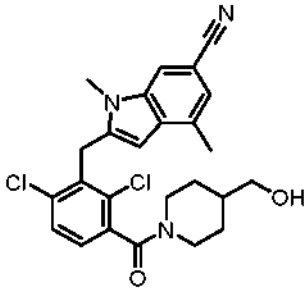
,



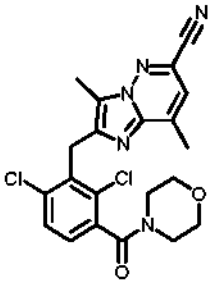
AA-6 ,



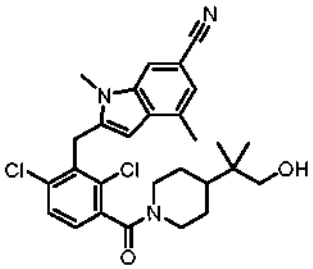
CZ-1A ,



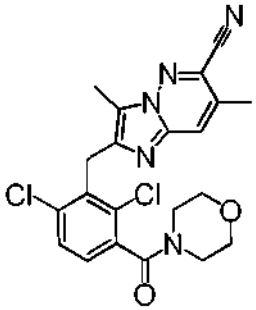
AA-7 ,



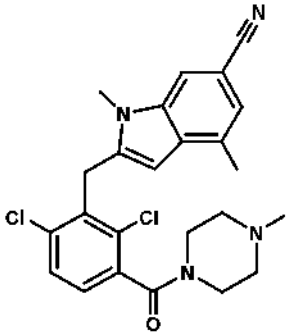
DA ,



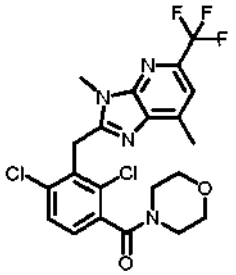
AA-8 ,



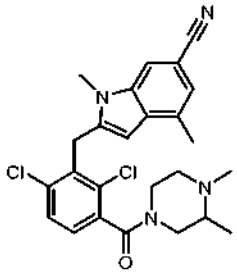
DB ,



AA-9 ,

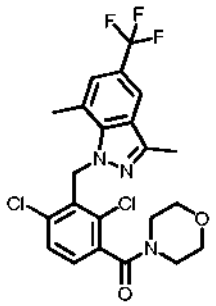


DC ,



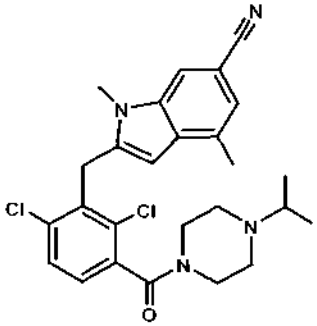
AA-10

,



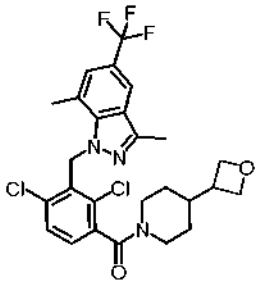
DD

,



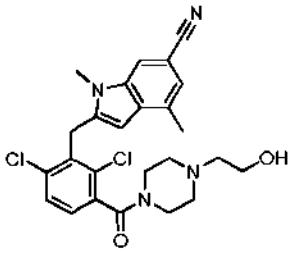
AA-11

,



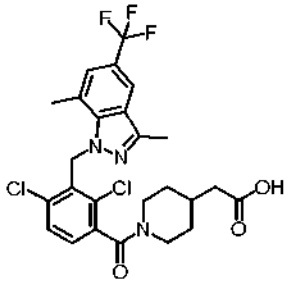
DD-1

,



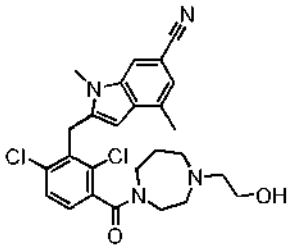
AA-12

,



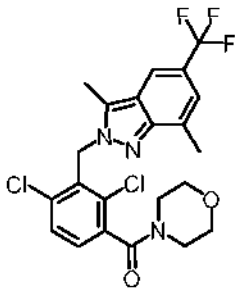
DE

,



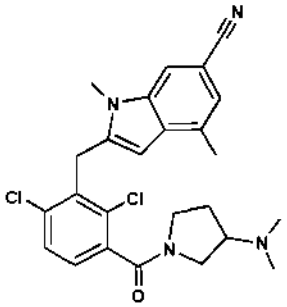
AA-13

,

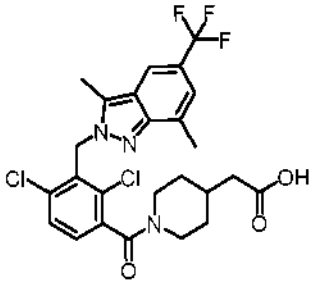


DF

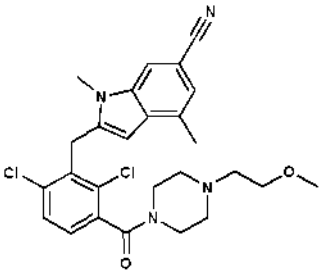
,



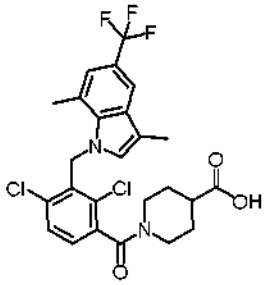
AA-14 ,



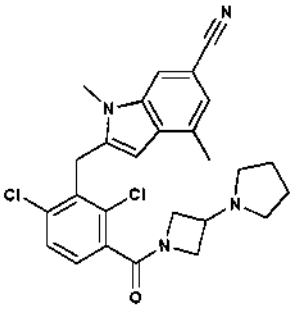
DG ,



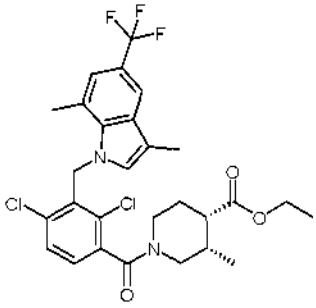
AA-15 ,



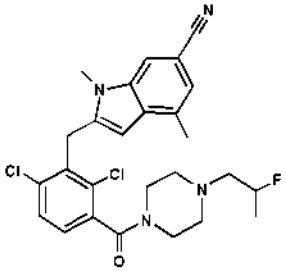
DH ,



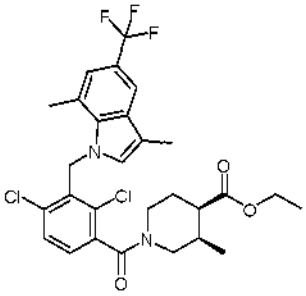
AA-16 ,



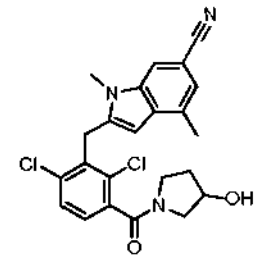
DH-1 ,



AA-17 ,

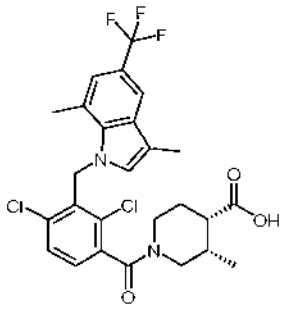


DH-2 ,



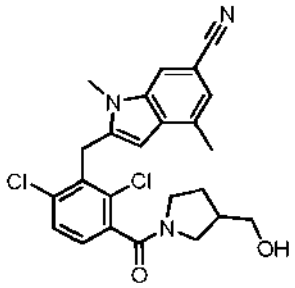
AA-18

,



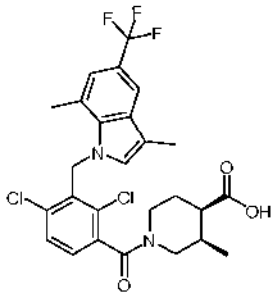
DH1-1

,



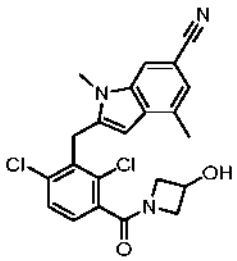
AA-19

,



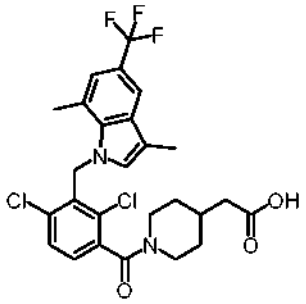
DH1-2

,



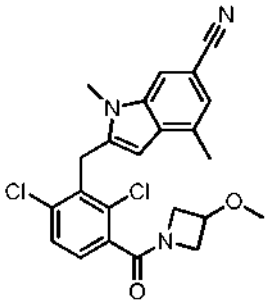
AA-20

,



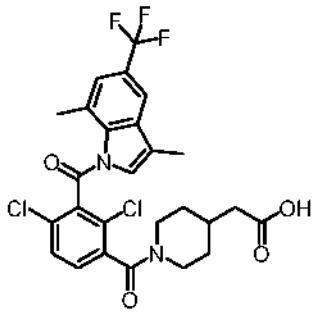
DI

,



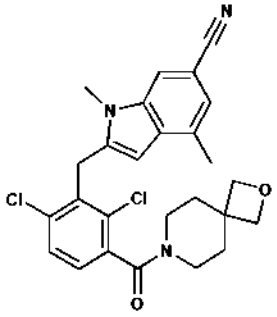
AA-21

,

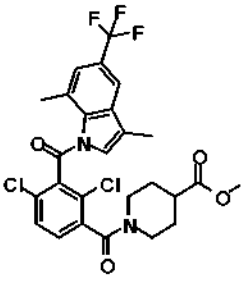


DJ

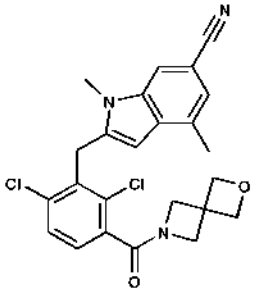
,



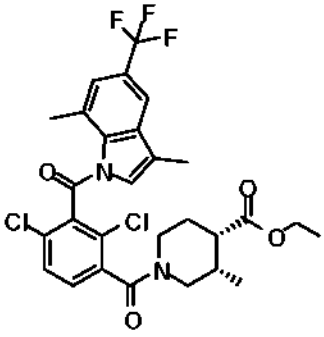
AA-25 ,



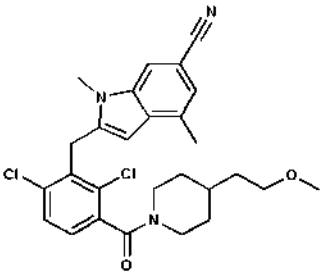
DJ-1 ,



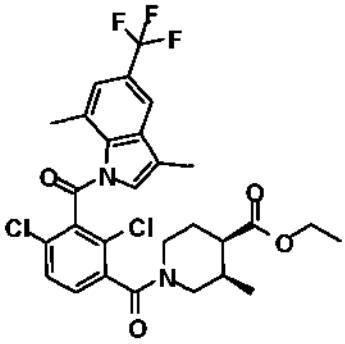
AA-26 ,



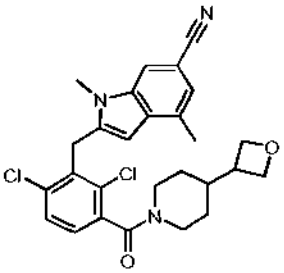
DJ-2 ,



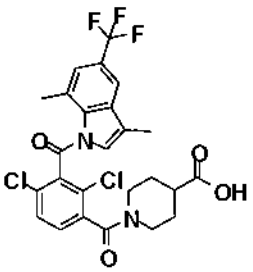
AA-27 ,



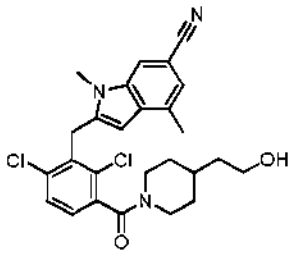
DJ-3 ,



AA-28 ,

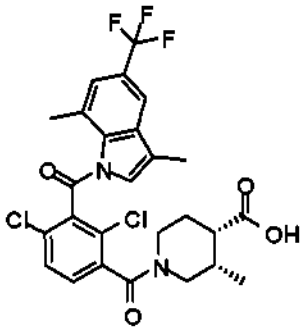


DJ1-1 ,



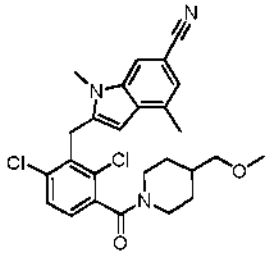
AA-29

,



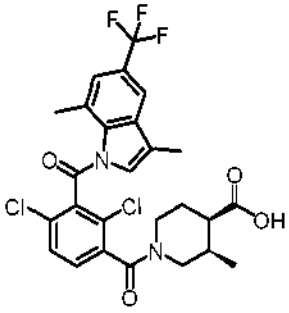
DJ1-2

,



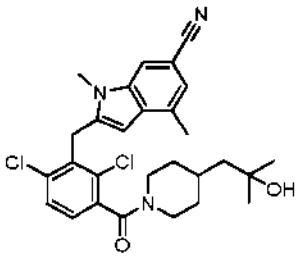
AA-30

,



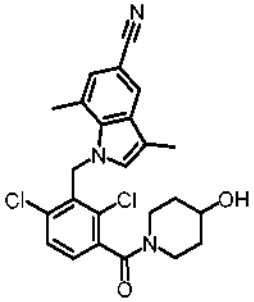
DJ1-3

,



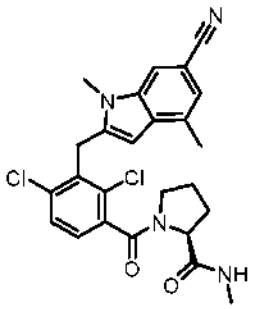
AA-31

,



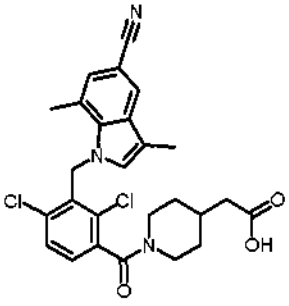
DK

,



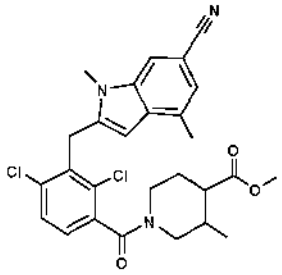
AA-32

,



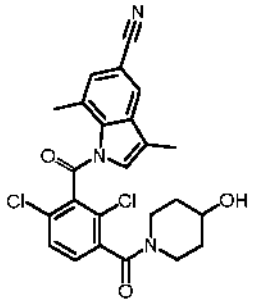
DL

,



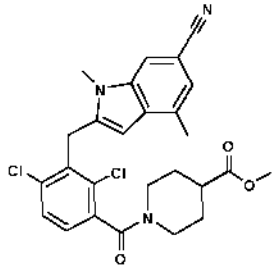
AA-33

,



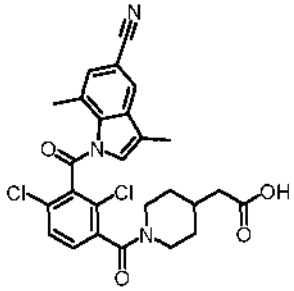
DM

,



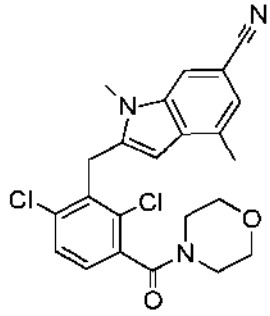
AA-34

,



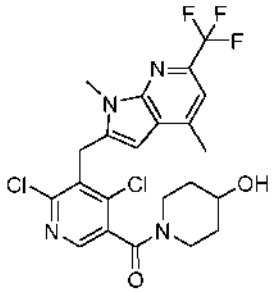
DN

,



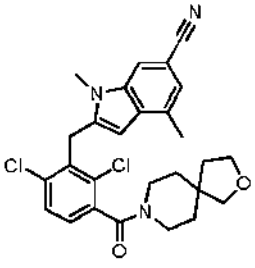
AA-35

,



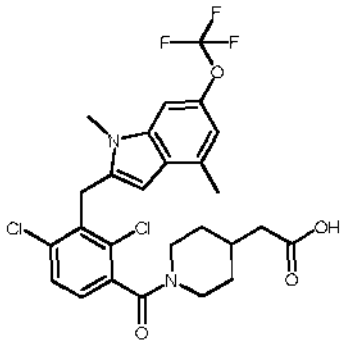
DO

,



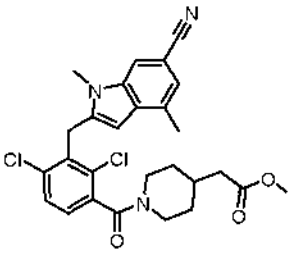
AA-36

,



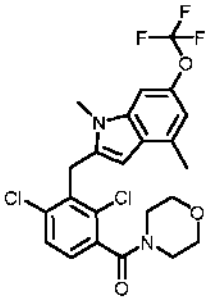
DP

,



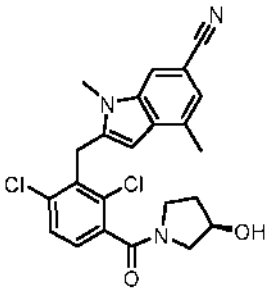
AA-38

,



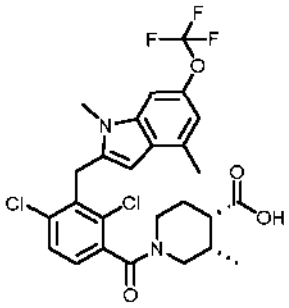
DP-1

,



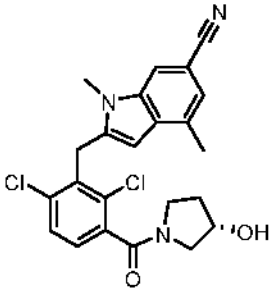
AA-39

,



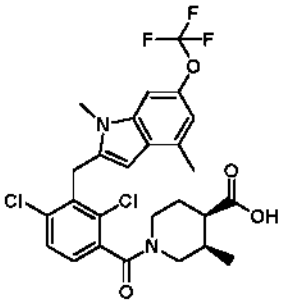
DP-2

,



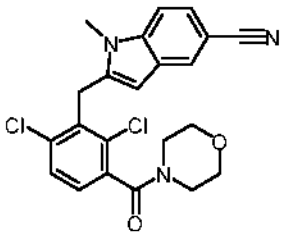
AA-40

,



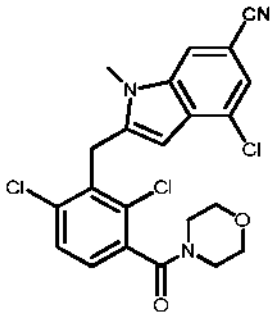
DP-3

,



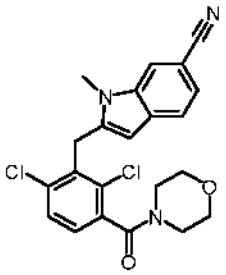
AB

,



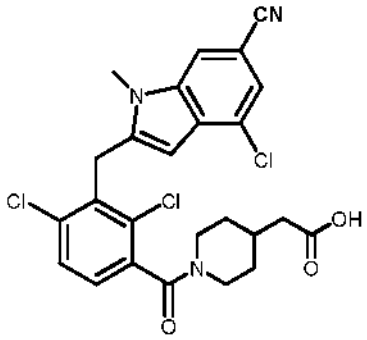
DQ

,



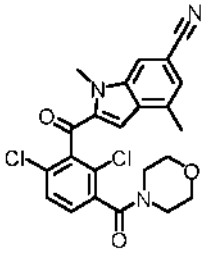
AC

,



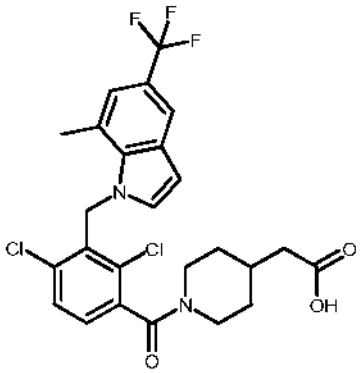
DR

,



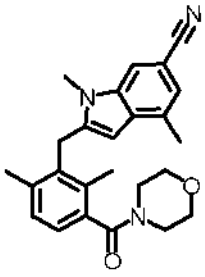
AD

,



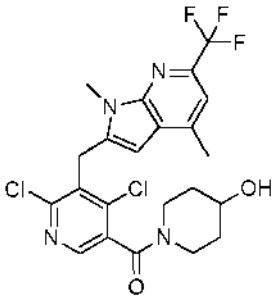
DS

,



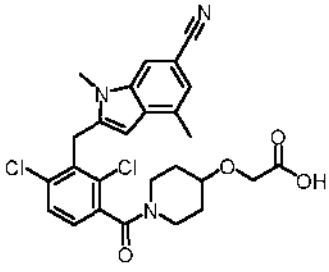
AE

,



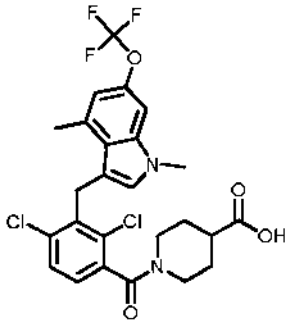
DT

,



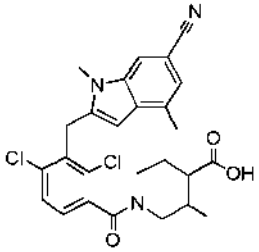
AM

,

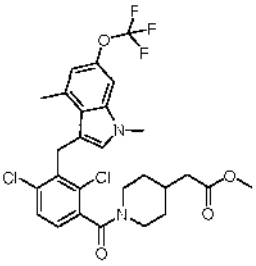


DU

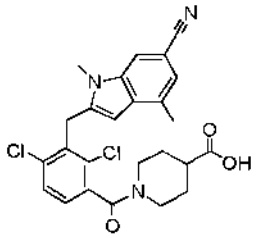
,



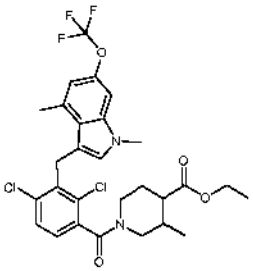
AM-1 ,



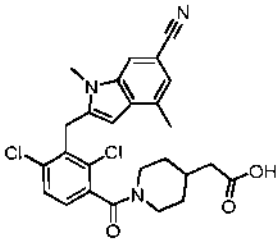
DU-1 ,



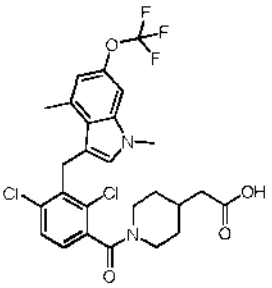
AM-2 ,



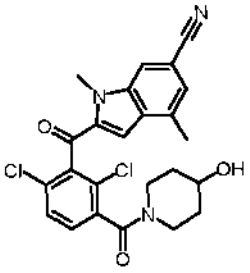
DU-2 ,



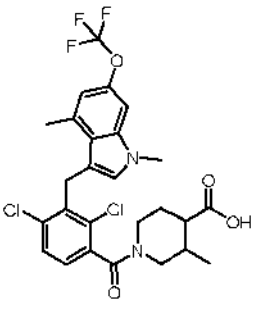
AM-3 ,



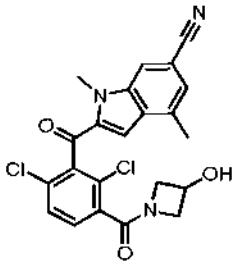
DU1-1 ,



AN ,

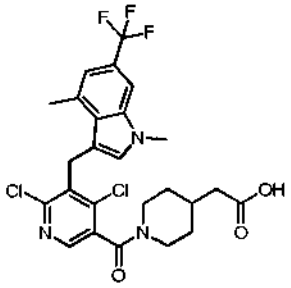


DU1-2 ,



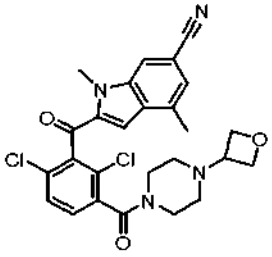
AN-1

,



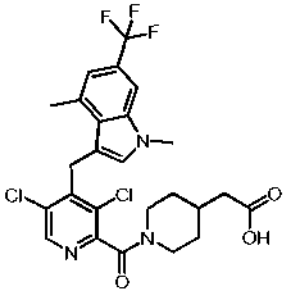
DV

,



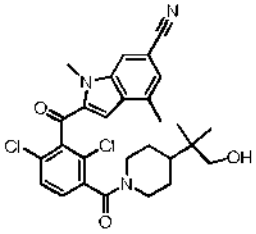
AN-2

,



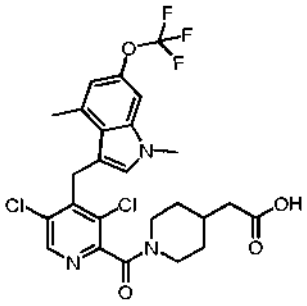
DW

,



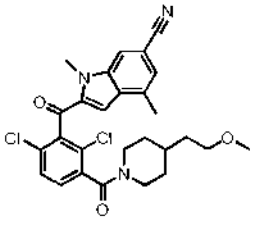
AN-3

,



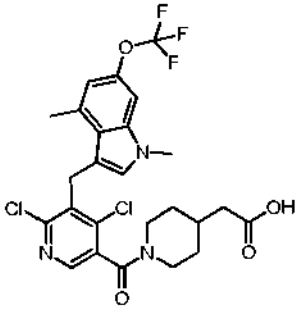
DX

,



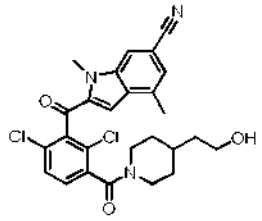
AN-4

,



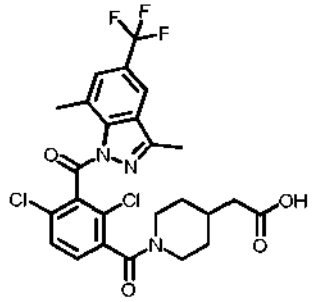
DY

,



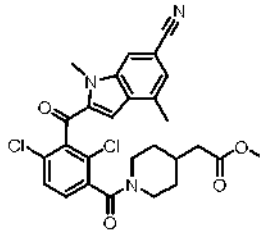
AN-5

,



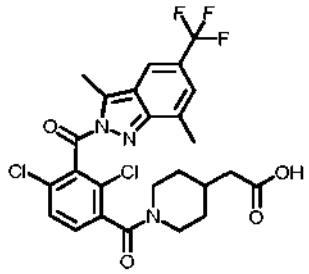
EA

,



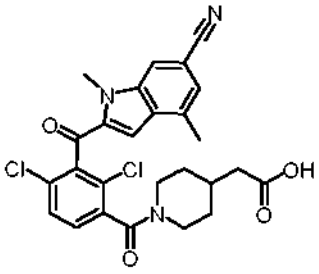
AN-6

,



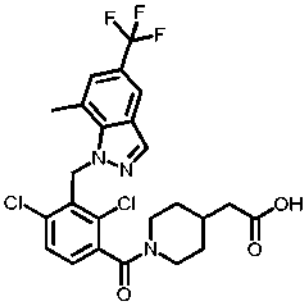
EB

,



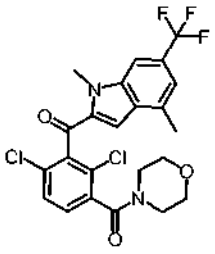
AO

,



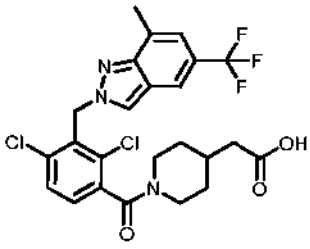
EC

,



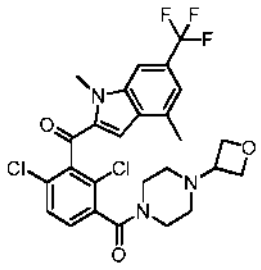
AP

,



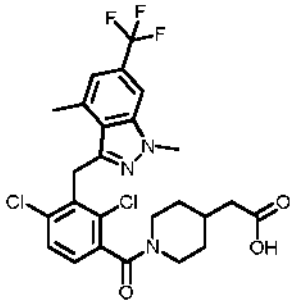
ED

,



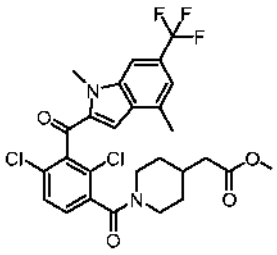
AP-1

,



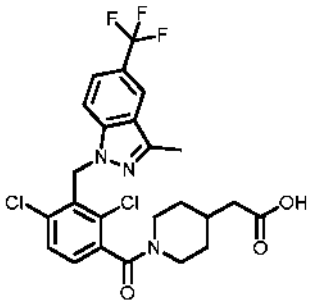
EE

,



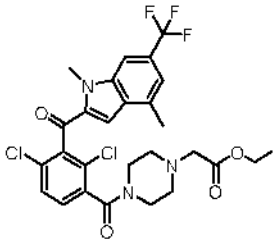
AP-2

,



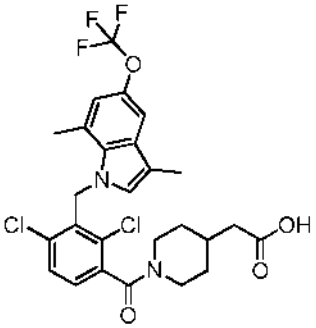
EF

,



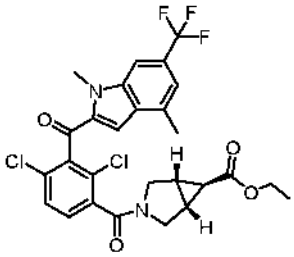
AP-3

,



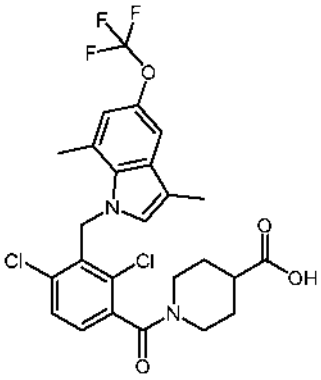
EG

,



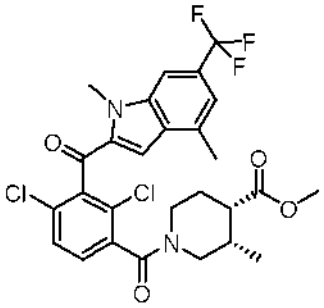
AP-4

,



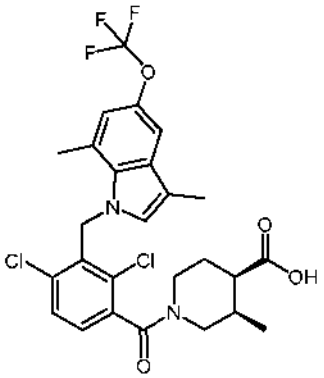
EG-1

,



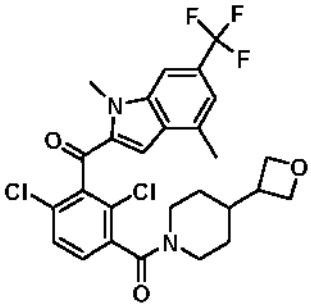
AP-5

,



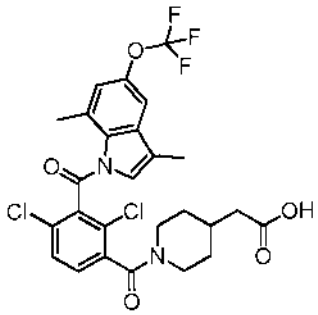
EG-2

,



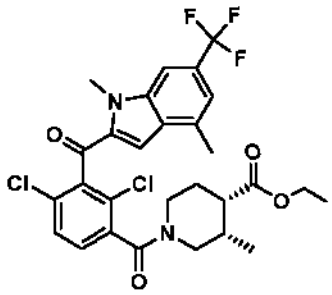
AP-6

,



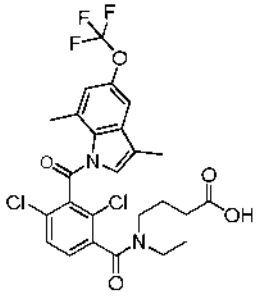
EH

,



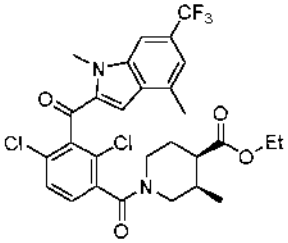
AP-7

,



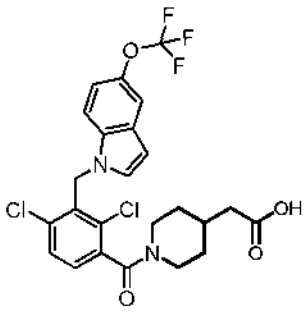
EH-1

,



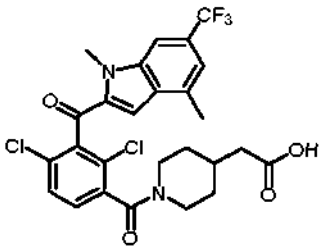
AP-8

,

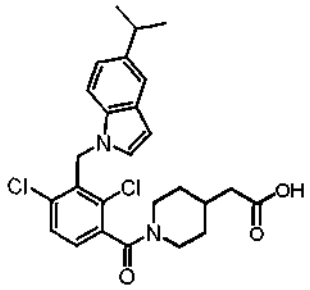


EI

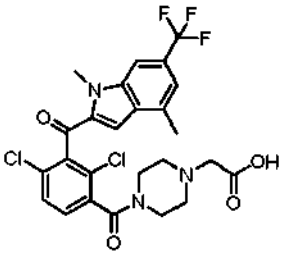
,



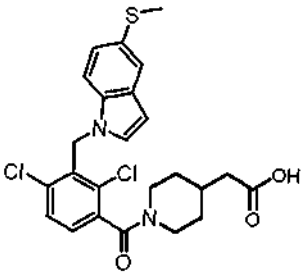
AQ ,



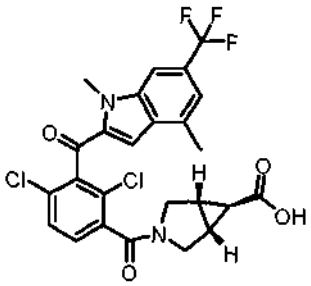
EI-1 ,



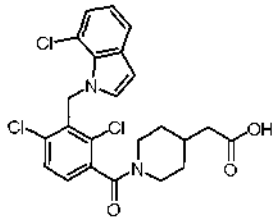
AQ-1 ,



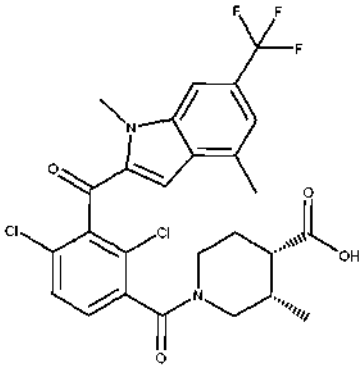
EI-2 ,



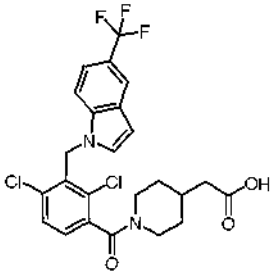
AQ-2 ,



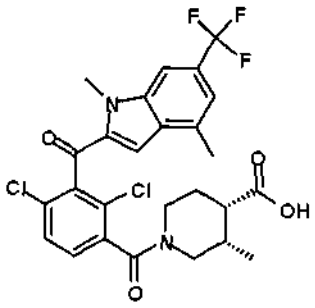
EI-3 ,



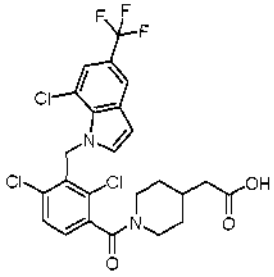
AQ-3 ,



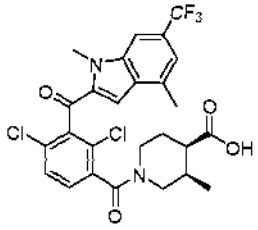
EI-4



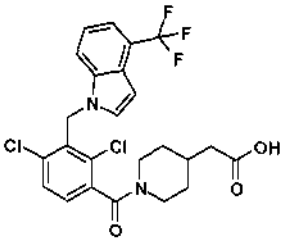
AQ-4 ,



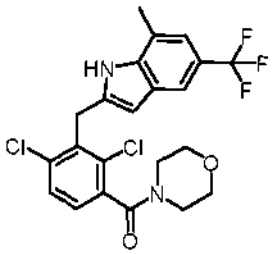
EI-5 ,



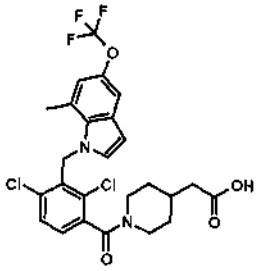
AQ-5 ,



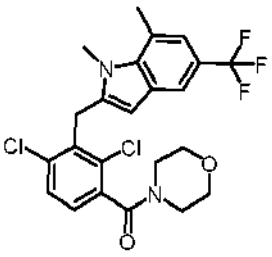
EI-7 ,



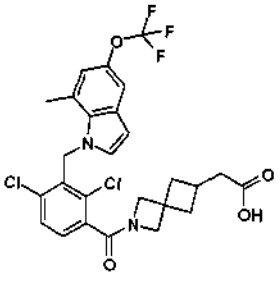
AS ,



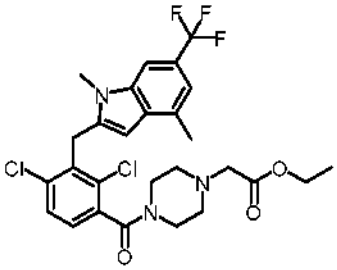
EJ ,



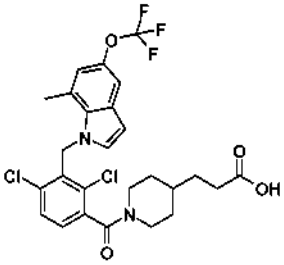
AT ,



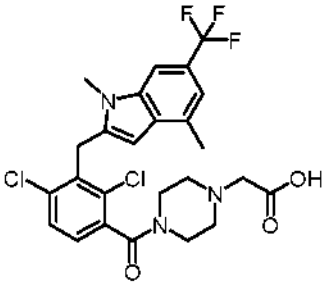
EJ-1 ,



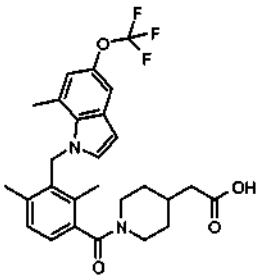
AV ,



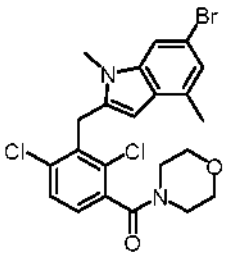
EJ-2 ,



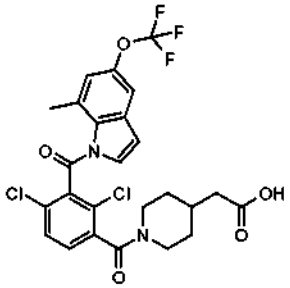
AW ,



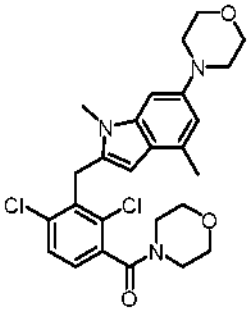
EK ,



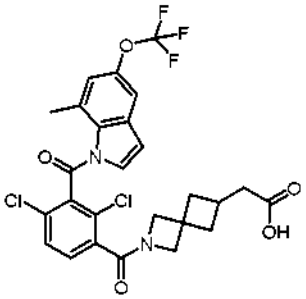
AX ,



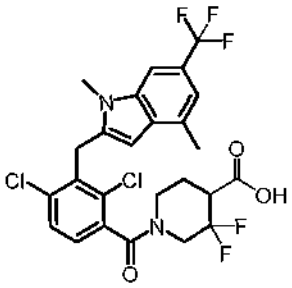
EL ,



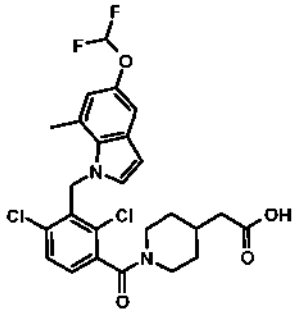
AY ,



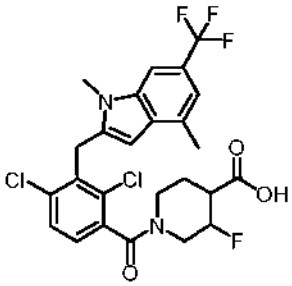
EL-1 ,



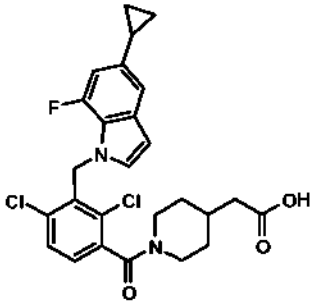
AZ ,



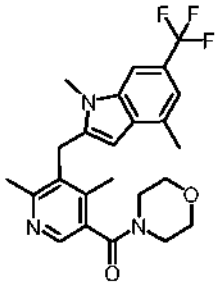
EM ,



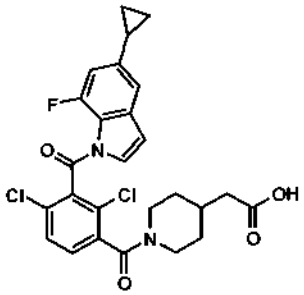
BA ,



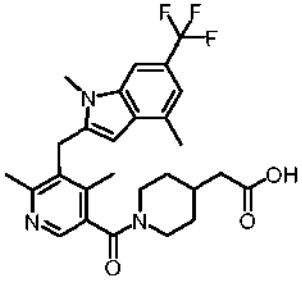
EN ,



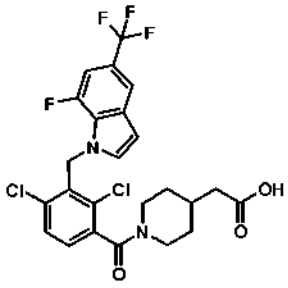
BB ,



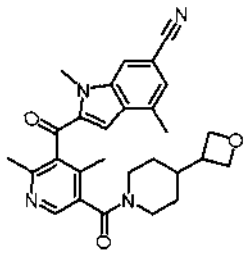
EO ,



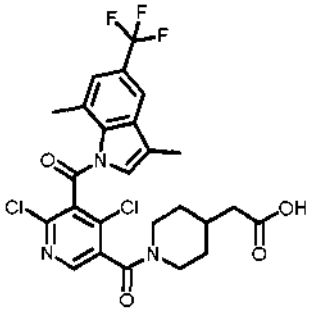
BC ,



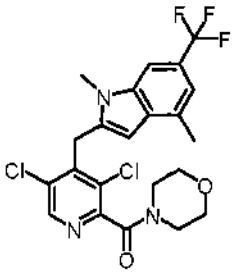
EP ,



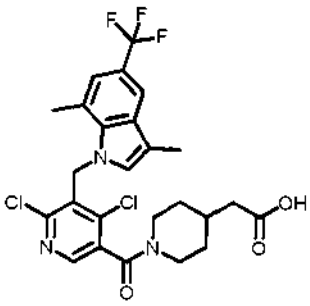
BD



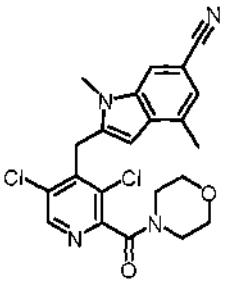
EQ



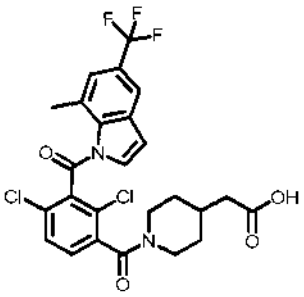
BE



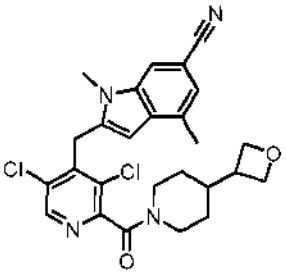
ER



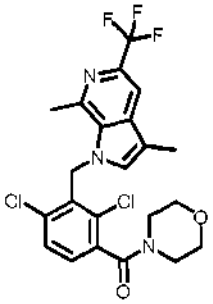
BF



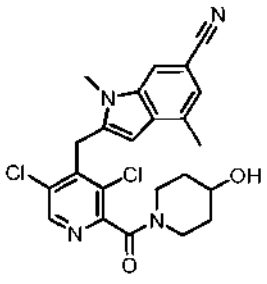
ES



BF-1

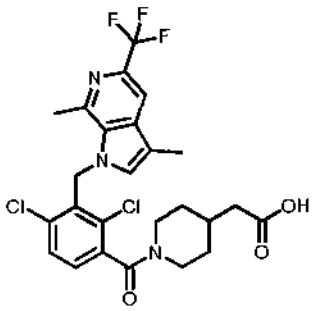


ET



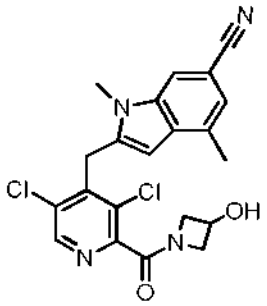
BF-2

,



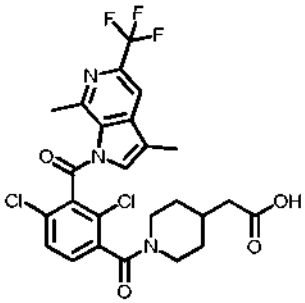
EU

,



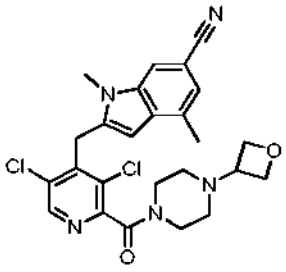
BF-3

,



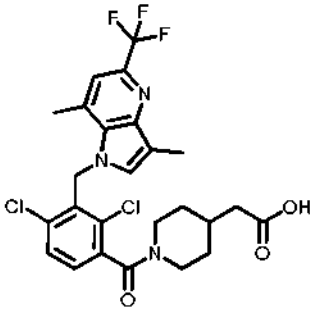
EV

,



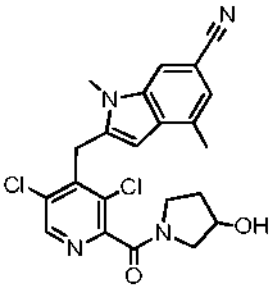
BF-4

,



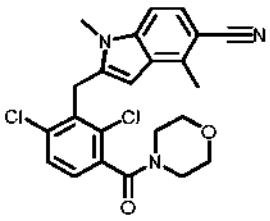
EW

,



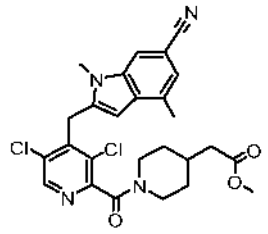
BF-5

,

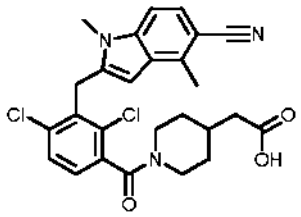


EX

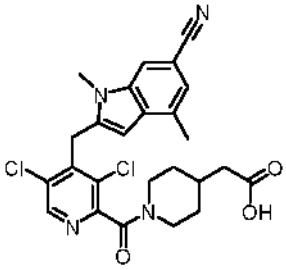
,



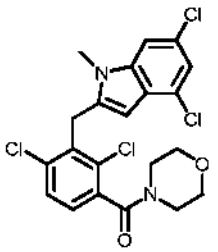
BF-6 ,



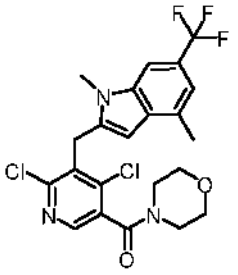
EY ,



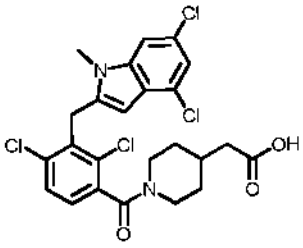
BG ,



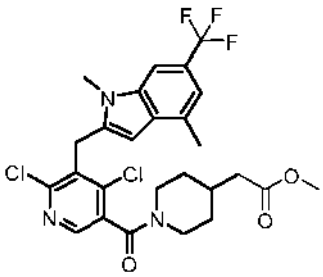
EZ ,



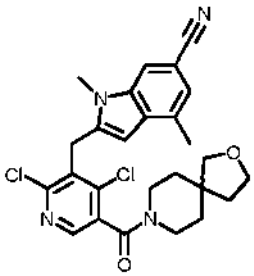
BH ,



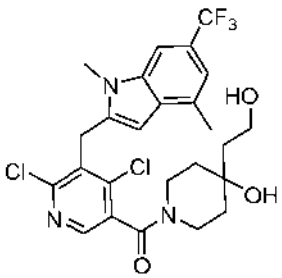
FA ,



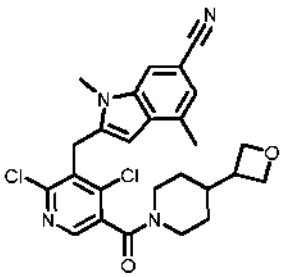
BH-1 ,



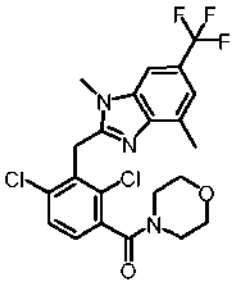
FB ,



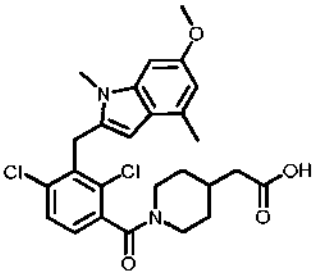
BH-2 ,



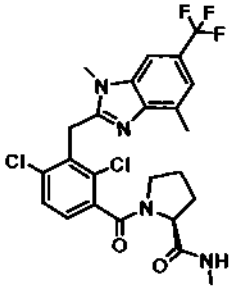
FC ,



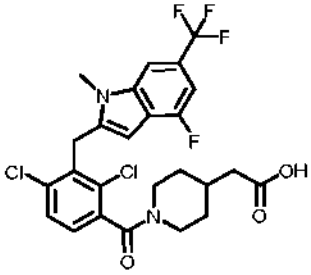
BJ ,



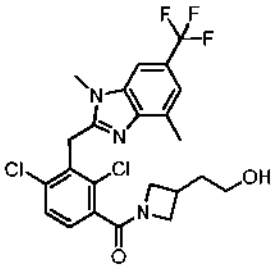
FD ,



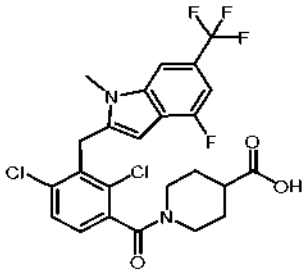
BJ-1 ,



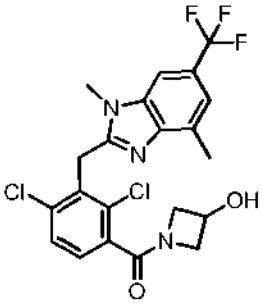
FE ,



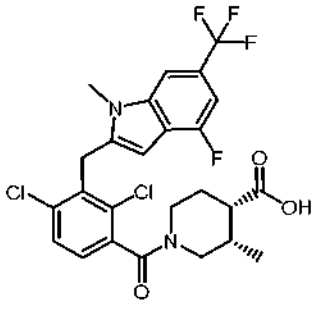
BJ-2 ,



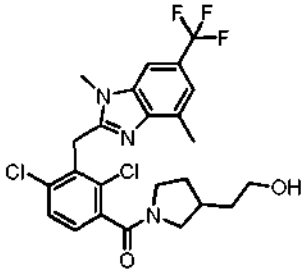
FE-2 ,



BJ-3 ,

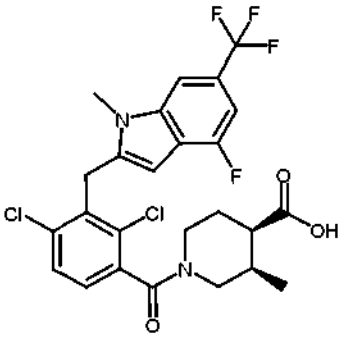


FE-3 ,



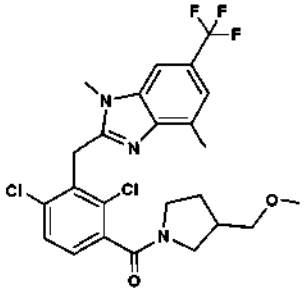
BJ-4

,



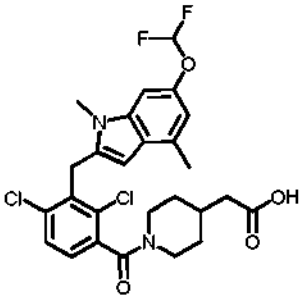
FE-4

,



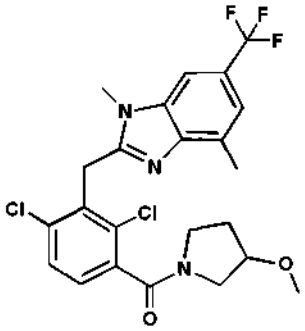
BJ-5

,



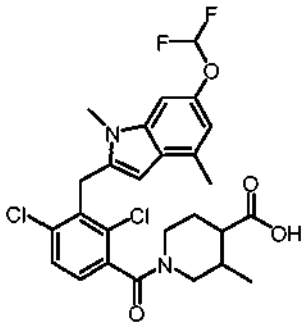
FF

,



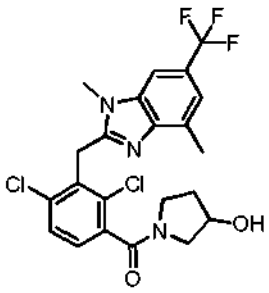
BJ-6

,



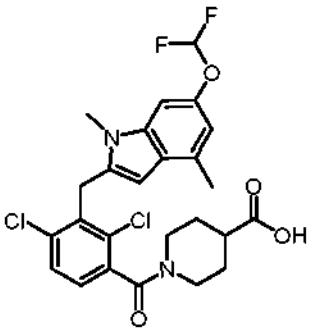
FF-1

,



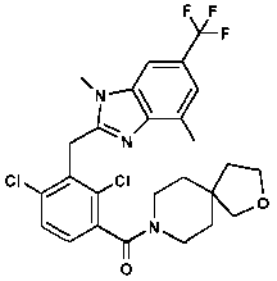
BJ-7

,



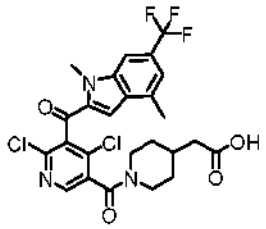
FF-2

,



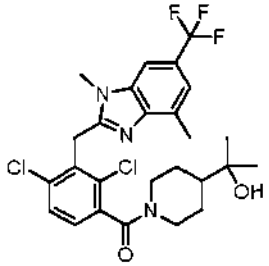
BJ-8

,



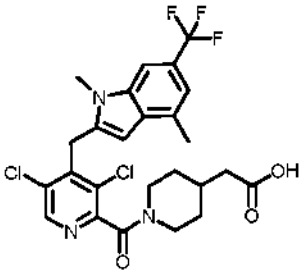
FG

,



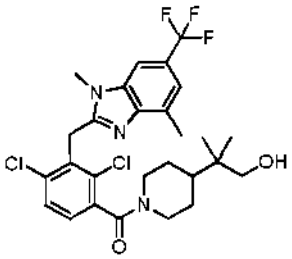
BJ-9

,



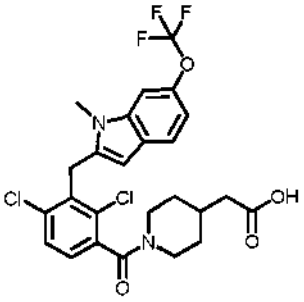
FH

,



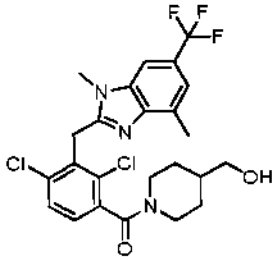
BJ-10

,



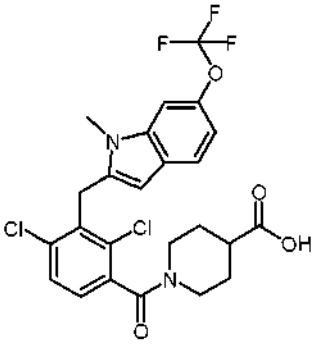
FI

,



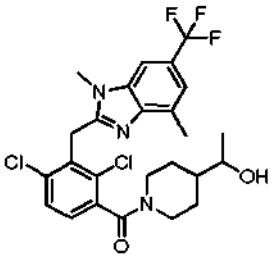
BJ-11

,



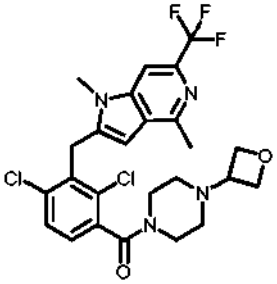
FI-1

,



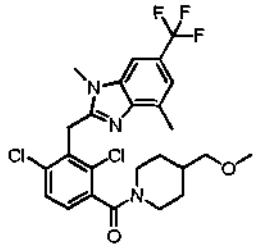
BJ-12

,



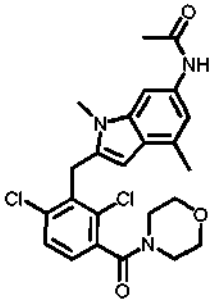
FJ

,



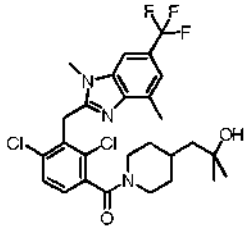
BJ-13

,



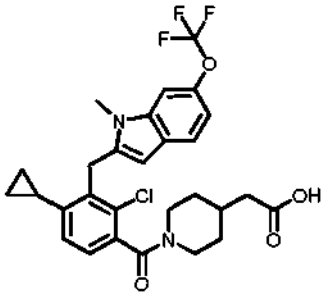
FK

,



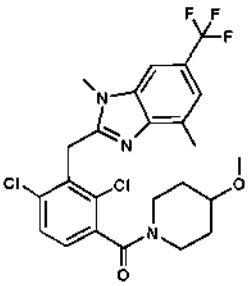
BJ-14

,



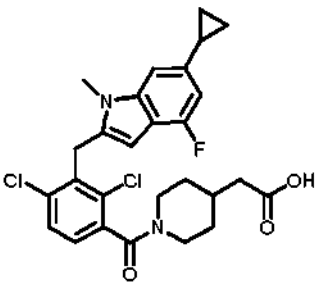
FL

,



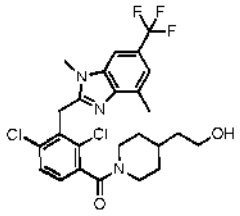
BJ-15

,



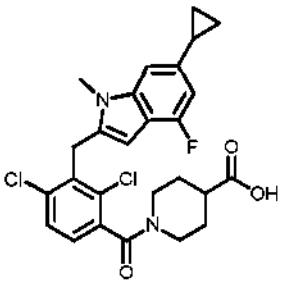
FM

,



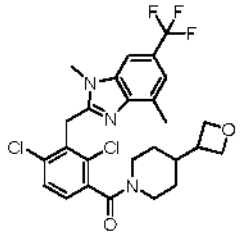
BJ-16

,



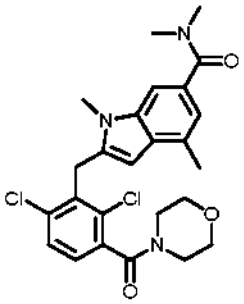
FN

,



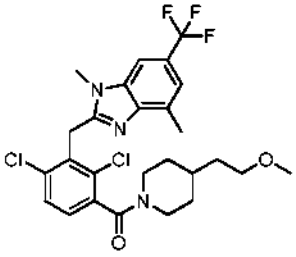
BJ-17

,



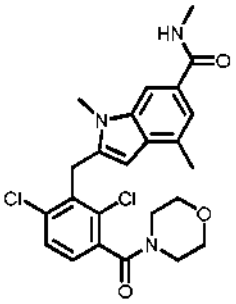
FO

,



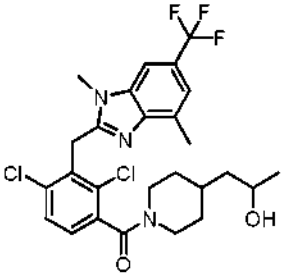
BJ-18

,



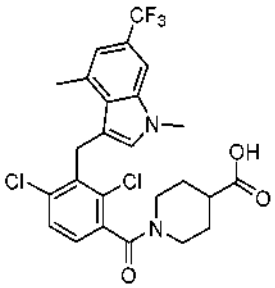
FP

,



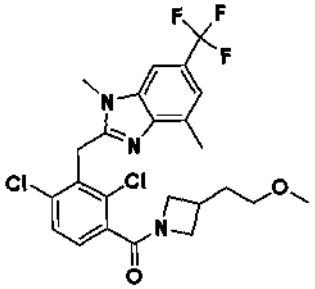
BJ-19

,

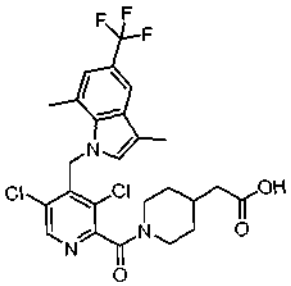


FQ

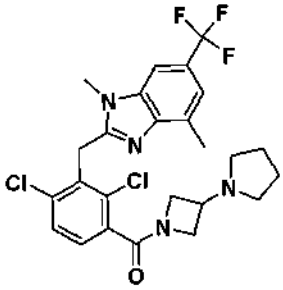
,



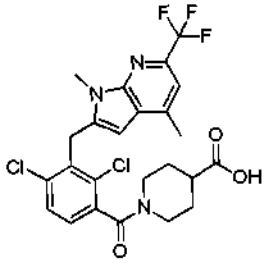
BJ-21 ,



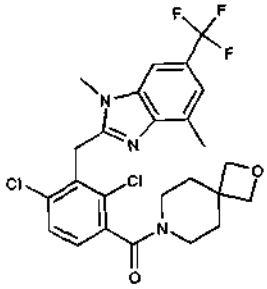
FR ,



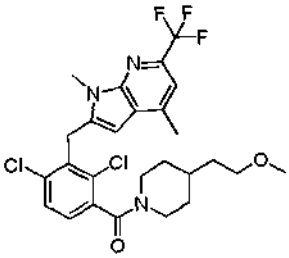
BJ-23 ,



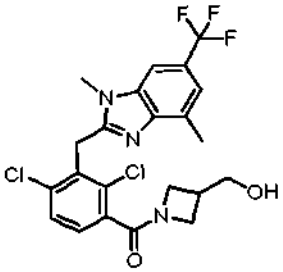
FS ,



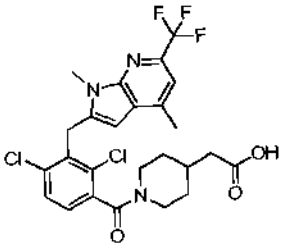
BJ-25 ,



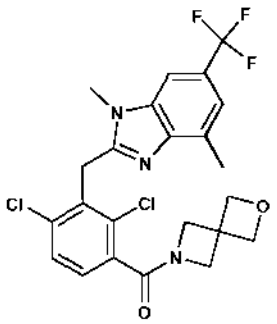
FT ,



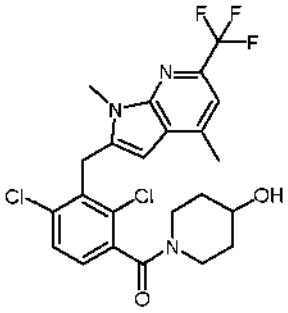
BJ-27 ,



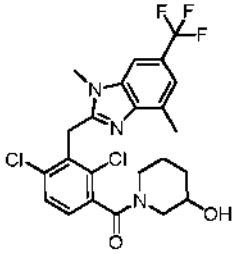
FT-1 ,



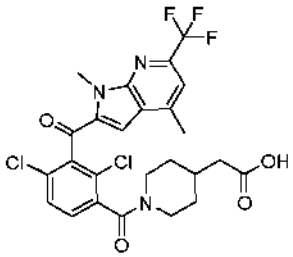
BJ-28 ,



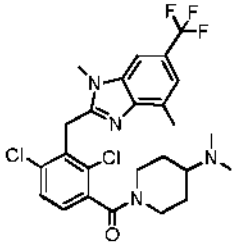
FT-3 ,



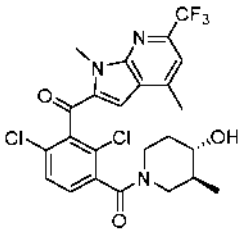
BJ-29 ,



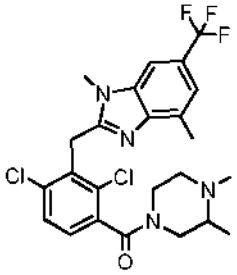
FU ,



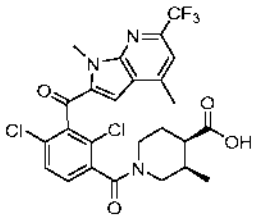
BJ-30 ,



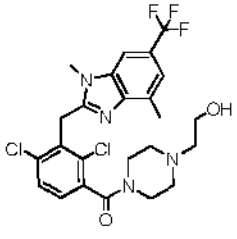
FW ,



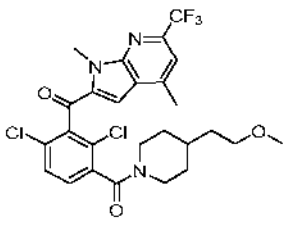
BJ-31 ,



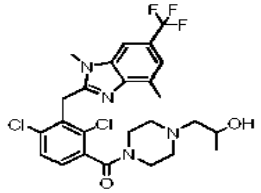
FX ,



BJ-32 ,

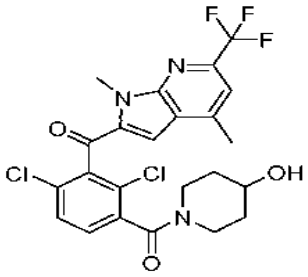


FY ,



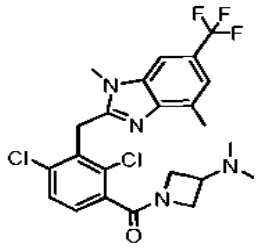
BJ-33

,



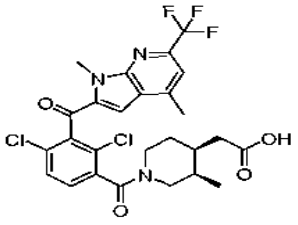
FZ

,



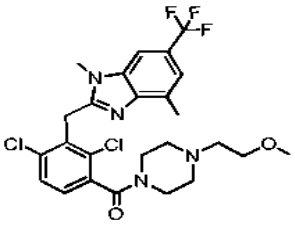
BJ-34

,



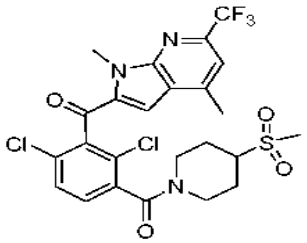
GA

,



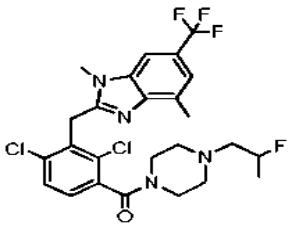
BJ-35

,



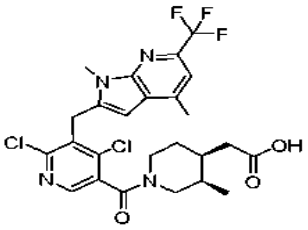
GB

,



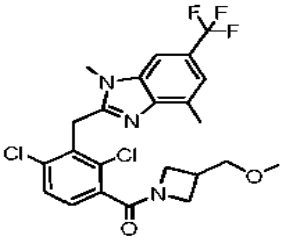
BJ-36

,



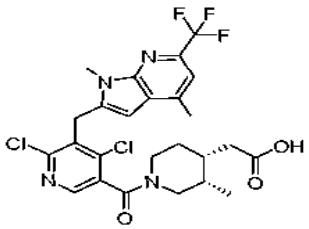
GC

,



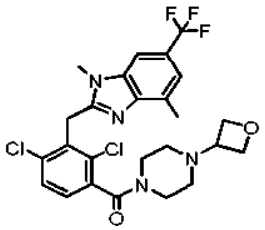
BJ-37

,

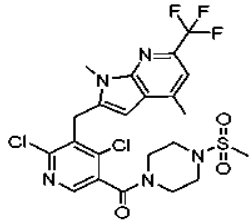


GD

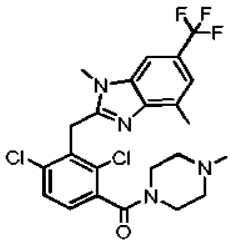
,



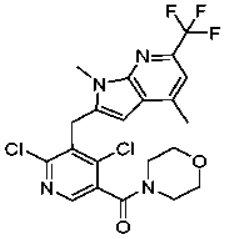
BJ-38 ,



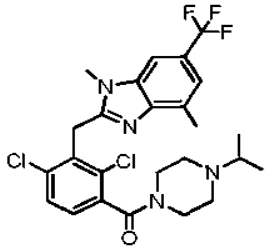
GE ,



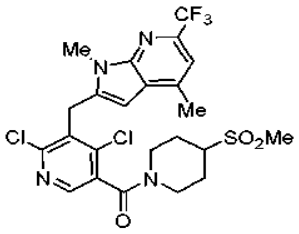
BJ-39 ,



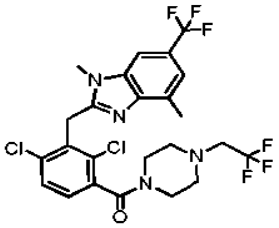
GF ,



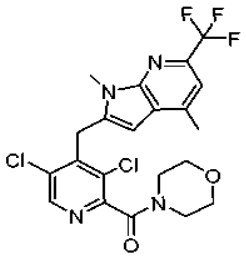
BJ-40 ,



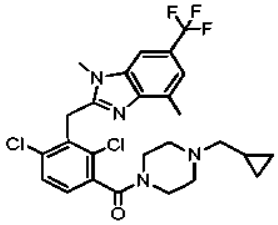
GG ,



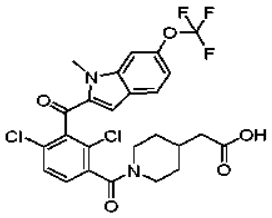
BJ-41 ,



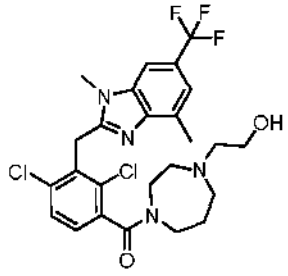
GH ,



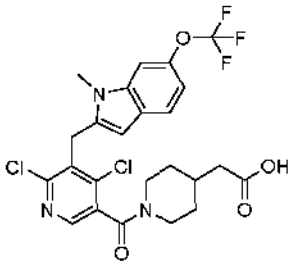
BJ-42 ,



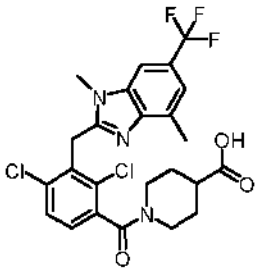
GI ,



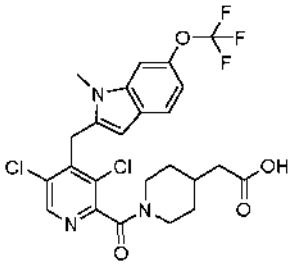
BJ-43 ,



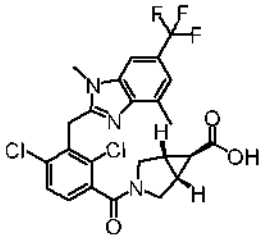
GJ ,



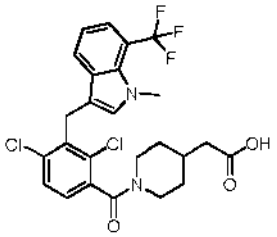
BK ,



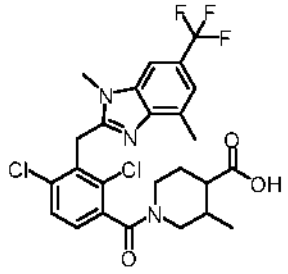
GK ,



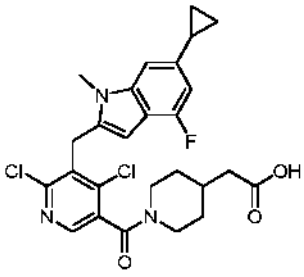
BL ,



GL ,



BM ,



GN ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una vigésimo primera realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una vigésimo segunda realización, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores para usar en un método de tratamiento de una enfermedad, en el que la enfermedad es artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartritis indiferenciada, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, uveítis, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, espondiloartritis axial o hidradenitis supurativa.

En una vigésimo tercera realización, la invención proporciona un kit que comprende un producto empacado que comprende componentes con los que administrar un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores para el tratamiento de un trastorno autoinmune.

En una vigésimo cuarta realización, la invención proporciona el kit de acuerdo con la trigésimo séptima realización en el que el producto empacado comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones e instrucciones de uso anteriores.

Descripción detallada

Los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir, diagnosticar y tratar diversos trastornos médicos en humanos o animales. Los compuestos de la presente invención se usan para inhibir o reducir una o más actividades asociadas con los receptores RORγt, en relación con los receptores RORγt en ausencia de los mismos compuestos. Por lo tanto, en la presente se describe un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I-a), forma estereoisomérica, N-óxido, sal, solvato, hidrato o composición farmacéutica farmacéuticamente aceptable como se describe en la presente descripción para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de una enfermedad o trastorno autoinmune, psoriasis, artritis psoriásica, asma, una enfermedad o trastorno alérgico, una enfermedad o trastorno metabólico y cáncer. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno autoinmune se selecciona de psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveítis, enfermedad de injerto contra huésped y lupus. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno alérgico se selecciona de dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno metabólico se selecciona de obesidad, resistencia a la insulina inducida por la obesidad, aterosclerosis y diabetes tipo II. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno oncológico es el melanoma.

En una realización, la enfermedad o trastorno es psoriasis o artritis psoriásica. Ver, por ejemplo: Pantelyushin, S. y otros. "RORγt+ innate lymphocytes and γδ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice" J. Clin. Invest. 2012, 122: 2252; y Raychaudhuri, S. y otros. "Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis," Clin. Rev. Allergy Immunol. 2013, 44: 183.

En una realización, la enfermedad o trastorno es la dermatitis atópica. Ver, por ejemplo: Ma, L. y otros. "The imbalance of Th17 cells and CD4+CD25highFoxp3+ Treg cells in patients with atopic dermatitis" J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014, 28: 1079; y Peiser, M. "Role of Th17 cells in skin inflammation of allergic contact dermatitis" Clin. Dev. Immunol. 2013, 261037.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es la artritis reumatoide. Ver, por ejemplo: Park, T.-Y. y otros. "RORγt-specific transcriptional interactomic inhibition suppresses autoimmunity associated with TH17 cells" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2014, 111:18673; y Solt, L. y otros. "Action of RORs and their ligands in (patho)\physiology" Trends Endocrinol. Metab. 2012, 23: 619; y Chang, M. y otros. "Pharmacologic repression of retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor γ es therapeutic in the collagen-induced arthritis experimental model" Arthritis Rheumatol., 2014, 66:579.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es la espondilitis anquilosante. Ver, por ejemplo: Bidad, K. y otros "Effect of all-transretinoic acid on Th17 and T regulatory cell subsets in patients with ankylosing spondylitis" J. Rheumatol. 2013, 40: 476; y Toussirot, E. y otros. "The IL-23/Thl7 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases," Inflamm. Allergy Drug Targets 2012, 1:159.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es la esclerosis múltiple. Ver, por ejemplo: Martinez, N. y otros. "RORγt, but not T-bet, overexpression exacerbates an autoimmune model for multiple sclerosis" J. Neuroimmunol. 2014, 276: (1/2) 142-149; y Codarri, L. y otros., "RORγt drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which es essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation" Nat. Immunol. 2011, 12: 560.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es la enfermedad inflamatoria intestinal. Ver, por ejemplo: Troncone, E. y otros. "Th17 cytokines in inflammatory bowel diseases: discerning the good from the bad" Intl. Rev. Immunol. 2013, 32:526; y Leppkes, M. y otros. "RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F" Gastroenterology 2009, 136:257-267.

En otra realización, las enfermedades o trastornos son colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Ver, por ejemplo: Dong, Z. y otros. "Aberrant expression of circulating Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with active and inactive ulcerative colitis" Intl. J. Mol. Med. 2013, 31:989; and Kumawat, A. y otros. "Microscopic colitis patients demonstrate a mixed Th17/Tc17 and Th1/Tc1 mucosal cytokine profile" Mol Immunol. 2013, 55:355.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es la uveítis autoinmune. Ver, por ejemplo: Horai, R. y otros. "Cytokines in autoimmune uveitis" J. Interferon Cytokine Res. 2011, 31:733.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es lupus. Ver, por ejemplo: Yoh, K. y otros. "Overexpression of RORγt under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice" Eur. J. Immunol. 2012, 42:1999.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Ver, por ejemplo: Yu, Y. y otros. "Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and RORγt in mice" Blood 2011, 118:5011.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es la aterosclerosis. Ver, por ejemplo: Erbel, C. y otros. "IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and es involved in advanced murine and human atherosclerosis" J. Immunol. 2014, 193, 4344.

En otra realización, las enfermedades o trastornos son rinitis alérgica, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ver, por ejemplo: Loubaki, L. y otros. "Co-culture of human bronchial fibroblasts and CD4+ T cells increases Th17 cytokine signature" PLoS One 2013, 8:e81938/1; and Solt, L. y otros. "Action of RORs and their ligands in (patho)\physiology" Trends Endocrinol. Metab. 2012, 23:619.

En otra realización, las enfermedades o trastornos son obesidad, y/o resistencia a la insulina, y/o diabetes tipo II. Ver, por ejemplo: Solt, L. y otros. "ROR inverse agonist suppresses insulitis and prevents hyperglycemia in a mouse model of type 1 diabetes" Endocrinology 2015, 156:869; y Meissburger, B. y otros. "Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma" EMBO Mol. Med. 2011, 3:637; y Solt, L. "Ligand regulation of retinoic acid receptor-related orphan receptors: implications for development of novel therapeutics" Curr. Opin. Lipidology 2010, 21:204.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es melanoma. Ver, por ejemplo: Purwar, R. y otros. "Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells" Nat. Med. 2012, 18:1248.

Debe entenderse además que las combinaciones que se incluirán dentro de esta invención son aquellas combinaciones útiles para su propósito pretendido. Los agentes expuestos a continuación tienen propósitos ilustrativos y no están destinados a ser limitados. Las combinaciones, que son parte de esta invención, pueden ser los compuestos de la presente invención y al menos un agente adicional seleccionado de las listas a continuación. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, por ejemplo, dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición formada puede realizar su función prevista.

Las combinaciones preferidas son fármacos antiinflamatorios no esteroideos, también conocidos como AINE, que incluyen fármacos como el ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas son los corticosteroides, incluida la prednisolona; los efectos secundarios bien conocidos del uso de esteroides pueden reducirse o incluso eliminarse disminuyendo la dosis de esteroides requerida cuando se trata a pacientes en combinación con los compuestos de esta invención. Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis reumatoide con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I-a) de la invención incluyen los siguientes: fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAID); anticuerpos o antagonistas de otras citocinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, MMP-13 y PDGF. Los compuestos de la invención pueden combinarse con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7,1), CD86 (B7,2), CD90, CTLA o sus ligandos incluyendo CD154 (gp39 o CD40L).

Las combinaciones preferidas de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos de la cascada autoinmune e inflamatoria posterior; los ejemplos preferidos incluyen inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1, IL-1RA, etc.) pueden ser efectivos por la misma razón. Otras combinaciones preferidas incluyen interleucina 11. Aún otras combinaciones preferidas son los otros actores clave de la respuesta autoinmune que pueden actuar paralelamente, dependiendo de o en sintonía con la función IL-18; se prefieren especialmente los antagonistas de IL-12 que incluyen anticuerpos de IL-12 o receptores de IL-12 solubles, o proteínas de unión a IL-12. Se ha demostrado que IL-12 e IL-18 tienen funciones superpuestas pero distintas y una combinación de antagonistas para ambos puede ser más efectiva. Otra combinación preferida son los inhibidores anti-CD4 no depletores. Aún otras combinaciones preferidas incluyen antagonistas de la ruta coestimuladora CD80 (B7.1) o CD86 (B7.2) que incluyen anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonistas.

Un compuesto de Fórmula (I-a) de la invención también puede combinarse con agentes, tales como metotrexato, 6-mercaptopurina, azatioprina, sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, cloroquinina/hidroxicloroquina, pencilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, cochicina corticosteroides (oral, inhalada e inyección local), agonistas de los receptores adrenérgicos beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromilo, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de adensosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización de las citocinas proinflamatorias tales como IL-1 (por ejemplo, inhibidores de la quinasa NIK, IKK, JAK1, JAK2, JAK3, p38 o MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de señalización de células T tales como el inhibidor de la quinasa, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citocinas solubles y derivados de los mismos (por ejemplo, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citocinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL -11, IL-13), celecoxib, ácido fólico, sulfato de

hidroxicloroquina, rofecoxib, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato sódico de oro, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/APAP, diclofenaco sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, paracetamol, alendronato sódico, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, sulfato de glucosamina/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/paracetamol, olopatadina HCl misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, tofacitinib, TRAP IL-1, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX- 740, roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1 (tal como FTY720), inhibidores de la familia PKC (tales como ruboxistaurina o AEB-071) y mesopram. Las combinaciones preferidas incluyen metotrexato o leflunomida y en casos de artritis reumatoide moderada o grave, y ciclosporina.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la enfermedad inflamatoria intestinal con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I-a) de la invención incluyen los siguientes: budenósida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipoxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1β; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos de piridinil-imidazol; anticuerpos o antagonistas de otras citocinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF; moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato de mofetilo; leflunomida; AINE, por ejemplo, ibuprofeno; corticosteroides como la prednisolona; inhibidores de fosfodiesterasa; agonistas de adenosina; agentes antitrombóticos; inhibidores del complemento; agentes adrenérgicos; agentes que interfieren con la señalización por citocinas proinflamatorias tales como IL-1 (por ejemplo, inhibidores de la quinasa NIK, IKK, p38 o MAP); inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β; inhibidores de señalización de células T tales como inhibidores de quinasas; inhibidores de metaloproteinasas; sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores de citocinas solubles y derivados de los mismos (por ejemplo, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citocinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13). Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I-a) incluyen inhibidores de PDE4. Un compuesto de Fórmula (Ia) se puede combinar con corticosteroides, por ejemplo, budenósida y dexametasona; sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico; olsalazina; y agentes que interfieren con la síntesis o acción de las citocinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β e IL-1ra; inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa; 6-mercaptopurina; IL-11; mesalamina; prednisona azatioprina; mercaptopurina; infliximab; succinato de metilprednisolona sódica; difenoxilato/sulfato de atropina; clorhidrato de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato ciprofloxacina/dextrosa-agua; bitartrato de hidrocodona/apap; clorhidrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colestiramina/sacarosa; clorhidrato de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de midazolam; oxicodona HCl/paracetamol; clorhidrato de prometazina; fosfato de sodio; sulfametoxazol/trimetoprima; celecoxib; policarbofilo; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida disódica; fosfato de codeína/apap; colesevelam HCl; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacina; metilprednisolona; natalizumab e interferón gamma.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I-a) incluyen los siguientes: corticosteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferón-β1a (AVONEX®; Biogen); interferón-β1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); interferón α-n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferón-a (Alfa Wassermann/J & J), interferón β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferon α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolímero 1 (Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; cladribina; anticuerpos o antagonistas de otras citocinas humanas o factores de crecimiento y sus receptores, por ejemplo, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF. Un compuesto de Fórmula (I-a) puede combinarse con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. Un compuesto de Fórmula (I-a) también se puede combinar con agentes tales como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, un agonista de S1P1, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de la adensosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citocinas proinflamatorias como IL-1 (por ejemplo, NIK, IKK, p38 o inhibidores de la quinasa MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de TACE, inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasas, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citocinas solubles y derivados de los mismos (por ejemplo, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citocinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-13 y TGFβ).

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple en los que un compuesto de Fórmula (I-a) se puede combinar para incluir interferón-β, por ejemplo, IFNβ1a e IFNβ1b; copaxona, corticosteroides, inhibidores de caspasa, por ejemplo, inhibidores de caspasa-1, inhibidores de IL-1 y anticuerpos contra el ligando CD40 y CD80.

Un compuesto de Fórmula (I-a) también se puede combinar con agentes, como alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliproden, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol, α-inmunocina NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, antagonistas del receptor de quimioquinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM

(mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC.CBD (agonista de cannabinoides), MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, anticuerpo anti-receptor de IL-6, neurovax, pirfenidona, allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, anticuerpos o inhibidores de TNF de molécula pequeña, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas de interferón gamma y agonistas de IL-4.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la espondilitis anquilosante con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I-a) incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenaco, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina y prednisona

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la psoriasis con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I-a) incluyen los siguientes: calcipotrieno, propionato de clobetasol, acetónido de triamcinolona, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, dipropionato de betametasona aumentada, acetónido de fluocinolona, acitretina, champú de alquitrá, valerato de betametasona, furoato de mometasona, ketoconazol, pramoxina/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenólido, urea, betametasona, propionato de clobetasol/emoliente, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula hidratante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus, alquitrán de hulla, diacetato de diflorasona, folato de etanercept, ácido láctico, metoxsalen, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, protector solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de carbón, alquitrán de hulla/ácido salicílico, alquitrán de hulla/ ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida/emoliente, aceite mineral/aceite de ricino/na lact, aceite mineral/aceite de maní, petróleo/miristato de isopropilo, psoraleno, ácido salicílico, jabón/tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina, ABT-874 y ustekinamab.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis psoriásica con los que se puede combinar un compuesto de fórmula (I-a) incluyen los siguientes: metotrexato, etanercept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxicloroquina, prednisona, sulindac, dipropionato de betametasona aumentada, infliximab, metotrexato, folato, acetónido de triamcinolona, diclofenaco, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenaco sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetina sódica, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenaco sódico/misoprostol, fluocinonida, sulfato de glucosamina, tiomalato sódico de oro, bitartrato de hidrocodona/apap, ibuprofeno, risedronato sódico, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib y alefacept

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la restenosis con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I-a) incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578 y paracetamol.

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para LES (Lupus) con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I-a) incluyen los siguientes: AINE, por ejemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; antipalúdicos, por ejemplo, hidroxicloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenósido, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidor de síntesis de purina, por ejemplo Cellcept®. Un compuesto de Fórmula (I-a) también puede combinarse con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citocinas proinflamatorias tal como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como los inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β y la IL-1ra. También se puede usar un compuesto de Fórmula (I-a) con inhibidores de señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa; o moléculas que se dirigen a moléculas de activación de células T, por ejemplo, CTLA-4-IgG o anticuerpos de la familia anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Un compuesto de Fórmula (I-a) (puede combinarse con IL-11 o anticuerpos anti-citoquinas, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo anti-IFNg), o anticuerpos antirreceptores, por ejemplo, anticuerpo del antirreceptor de IL-6 y anticuerpos contra moléculas de la superficie de las células B. Un compuesto de Fórmula (I-a) también se puede usar con LJP 394 (abetimus), agentes depletores o que inactivan las células B, por ejemplo, rituximab (anticuerpo anti-CD20) y linfostato-B (anticuerpo anti-BlyS).

En esta invención, son aplicables las siguientes definiciones:
Una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad de un compuesto de Fórmula (I-a) o una combinación de dos o más de tales compuestos, que inhibe, total o parcialmente, la progresión de la afección o alivia, al menos parcialmente, uno o más síntomas de la afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva también puede ser una cantidad que es profilácticamente efectiva. La cantidad terapéuticamente efectiva dependerá del tamaño y sexo del paciente, la afección a tratar, la gravedad de la afección y el resultado buscado. Para un paciente dado, se puede determinar una cantidad terapéuticamente efectiva mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres y que se obtienen por reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o ácidos orgánicos como ácido sulfónico, ácido carboxílico, ácido fosfórico orgánico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*- toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico (por ejemplo, ácido (+) o (-)-tartárico o mezclas de los mismos), aminoácidos (por ejemplo (+) o (-)-aminoácidos o mezclas de los mismos) y similares. Estas sales se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Ciertos compuestos de Fórmula (I-a) que tienen sustituyentes ácidos pueden existir como sales con bases farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tales sales. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de lisina y sales de arginina. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Ciertos compuestos de Fórmula (I-a) y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina y la presente invención incluye cada forma cristalina y sus mezclas.

Ciertos compuestos de Fórmula (I-a) y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo, hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de Fórmula (I-a) pueden contener uno o más centros quirales y existir en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de Fórmula (I-a) contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye tanto enantiómeros como mezclas de enantiómeros, tales como mezclas racémicas. Los enantiómeros pueden resolverse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía de líquidos o de gas-líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía de líquidos o de gas-líquido en un entorno quiral, por ejemplo en un soporte quiral, por ejemplo, sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, se pueden sintetizar enantiómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Cuando un compuesto de Fórmula (I-a) contiene más de un centro quiral, éste puede existir en formas diastereoisoméricas. Los compuestos diastereoisoméricos pueden separarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales pueden separarse como se describió anteriormente. La presente invención incluye cada diastereoisómero de los compuestos de Fórmula (I-a) (y mezclas de los mismos).

Ciertos compuestos de Fórmula (I-a) pueden existir en diferentes formas tautoméricas o como diferentes isómeros geométricos, y la presente invención incluye cada tautómero y/o isómero geométrico de los compuestos de Fórmula (I-a) y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de Fórmula (I-a) pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debido a la rotación restringida alrededor de un enlace simple asimétrico, por ejemplo, debido a impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformadores. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de Fórmula (I-a) y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula (I-a) pueden existir en forma de ion híbrido y la presente invención incluye cada forma de compuesto de ion híbrido de fórmula (I-a) y sus mezclas.

Como se usa en la presente descripción, el término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo* por algún proceso químico fisiológico (por ejemplo, un profármaco al alcanzar el pH fisiológico se convierte en la forma de fármaco deseada). Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles para administración oral mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacológicas sobre el fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención en el que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua no es beneficiosa, pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico una vez dentro de la célula, donde la solubilidad en agua es beneficiosa.

Los profármacos tienen muchas propiedades útiles. Por ejemplo, un profármaco puede ser más soluble en agua que el fármaco final, lo que facilita la administración intravenosa del fármaco. Un profármaco también puede tener un mayor nivel de biodisponibilidad oral que el fármaco definitivo. Después de la administración, el profármaco se escinde enzimática o químicamente para administrar el fármaco definitivo en la sangre o el tejido.

Los profármacos ilustrativos tras la escisión liberan el ácido libre correspondiente, y tales residuos formadores de ésteres hidrolizables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a sustituyentes de ácido carboxílico en los que el hidrógeno libre se sustituye por (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_{12})alcanoiloximetilo, (C_4-C_9)1-(alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, *N*-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(*N*-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-*N,N*-(C_1-C_2)alquilamino(C_2-

C_3)alquilo (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-(C_1-C_2)alquilo, *N,N*-di(C_1-C_2)-alquilcarbamoil-(C_1-C_2)alquilo y piperidino-, pirrolidino- o morfolino(C_2-C_3)alquilo.

Otros profármacos ilustrativos liberan un alcohol de Fórmula (I-a) en el que el hidrógeno libre del sustituyente hidroxilo (por ejemplo, R^1 contiene hidroxilo) se reemplaza por (C_1-C_6)alcanoiloximetilo, 1-((C_1-C_6)alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-((C_1-C_6)alcanoiloxi)etilo, (C_1-C_{12})alcoxicarboniloximetilo, N-(C_1-C_6)alcoxicarbonilamino-metilo, succinoilo, (C_1-C_6)alcanoilo, α-amino(C_1-C_4)alcanoilo, arilactilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo en el que dichos restos α-aminoacilo son independientemente cualquiera de los L-aminoácidos que se encuentran naturalmente en las proteínas, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1$-C_6)alquilo$)_2$ o glicosilo (el radical resultante de la separación del hidroxilo del hemiacetal de un carbohidrato).

El término "heterocíclico", "heterociclilo" o "heterociclileno", como se usa en la presente descripción, incluye sistemas de anillos no aromáticos, que incluyen, pero no se limitan a, anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y espirocíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación, para evitar dudas, el grado de insaturación no da como resultado un sistema de anillo aromático) y tienen de 5 a 12 átomos que incluyen al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Para fines de ejemplificación, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: azepinilo, azetidinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinucludinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroindolilo, tiomorfolinilo y tropanilo.

El término "heteroarilo" o "heteroarileno", como se usa en la presente descripción, incluye sistemas de anillos aromáticos, que incluyen, pero no se limitan a, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, y tienen de 5 a 12 átomos que incluyen al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, o azufre. Para fines de ejemplificación, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta invención: azaindolilo, benzo(*b*)tienilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadi-azolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, 6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinilo, 1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina, 3*H*-3,4,6,8a-tetraaza-asindacenilo, 3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1,6-dihidro-1,2,5,6-tetraza-as-indacenilo, 3*H*-3,4,8a-triaza-as-indacenilo, 6*H*-3-oxa-2,5,6-triaza-as-indacenilo, 3,6-dihidro-2,3,6-tetraaza-as-indacenilo, 1,6-dihidro-dipirrolo[2,3-*b*;2'3'-*d*]piridinilo, 6*H*-3-thia-2,5,6-triaza-as-indacenilo, 4,5-dihidro-1*H*-benzo[b]azepin-2(3*H*)-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona, 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona, o 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo o 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina.

Como se usa en la presente descripción, "alquilo", "alquileno" o notaciones tales como "(C_1-C_8)" incluyen hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que están completamente saturados. Los ejemplos de alquilos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo e isómeros de los mismos. Como se usa en la presente descripción, "alquenilo", "alquenileno", "alquinileno" y "alquinilo" significa C_2-C_8 e incluye hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen una o más unidades de insaturación, uno o más dobles enlaces para alquenilo y uno o más enlaces triples para alquinilo.

Como se usa en la presente descripción, los grupos "aromáticos" (o grupos "arilo" o "arileno") incluyen sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, fenilo) y sistemas de anillos aromáticos policíclicos fusionados (por ejemplo, naftilo, bifenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

Como se usa en la presente descripción, "cicloalquilo" o "cicloalquileno" significa hidrocarburos de C_3-C_{12} monocíclicos o multicíclicos (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, espirocíclicos, etc.) que están completamente saturados. Los ejemplos de un grupo cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, biciclo[1,1,1]pentilo y ciclohexilo.

Como se usa en la presente descripción, "cicloalquenilo" significa hidrocarburos de C_3-C_{12} monocíclicos o multicíclicos (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, espirocíclicos, etc.) que tienen uno o más enlaces insaturados, pero no equivale a un grupo aromático. Los ejemplos de un grupo cicloalquenilo son ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usa en la presente descripción, muchos restos o sustituyentes se denominan "sustituidos" u "opcionalmente sustituidos". Cuando un resto se modifica por uno de estos términos, a menos que se indique lo contrario, denota que cualquier porción del resto que un experto en la técnica conozca que está disponible para la sustitución puede sustituirse, lo que incluye uno o más sustituyentes, donde si hay más de un sustituyente, entonces cada sustituyente se selecciona independientemente. Tales medios para la sustitución son bien conocidos en la técnica y/o enseñados por la presente divulgación. Para los propósitos de ejemplificación, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta invención, algunos ejemplos de grupos que son sustituyentes son: grupos (C_1-C_8)alquilo, grupos (C_2-C_8)alquenilo, grupos (C_2-C_8)alquinilo, grupos (C_3-C_{10})cicloalquilo, halógeno (F, Cl, Br o I), grupos (C_1-C_8)alquilo halogenados (por ejemplo, pero sin limitarse a $-CF_3$), grupos -(C_1-C_8)alquilo, =O, $=CH_2$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, (C_1-C_4)alquilo-OH, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, grupos -S-(C_1-C_8)alquilo, -SH, grupos -NH(C_1-C_8)alquilo, grupos $-N((C_1$-C_8)alquilo$)_2$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)(C_1$-C_4)alquilo, $-CH_2NHC(O)CH_2Cl$, $-CH_2NHC(O)CH_2CN$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)C(=CH_2)CH_3$, $-CH_2NHC(O)(C_2$-C_4)quinilo $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2$-piperidinilo, -(C_1-C_4)alquilo-morfolinilo, $-CH_2NHC(O)CH_2O$-fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, (C_1-C_4)alcoxi, $-C(O)(C_1$-C_4)alquilo, $-C(O)(C_1$-C_4)alcoxi, $-C(O)N(H)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)(C_1$-C_6)heteroarilo, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)(C_1$-C_4)alquilo, $-NHC(O)(C_2$-C_4)alquenilo, $-NHC(O)CH_2CN$, $-S(O)_2(C_1$-C_4)alquilo, $-S(O)_2(C_1$-C_6)heteroarilo, $-S(O)_2(C_1$-C_6) (C_1-C_6)heterociclilo, 4-

metilpiperazinacarbonilo, -(C_1-C_4)alquiloC(O)NH_2, grupos -C(O)NH(C_1-C_8)alquilo, -C(O)N((C_1-C_8)alquilo)$_2$, grupos -C(O)N(H)(C_3-C_8)cicloalquilo, -C(O)(C_1-C_4)alcoxi, -NHC(O)H, grupos -NHC(O)(C_1-C_8)alquilo, grupos -NHC(O)(C_3-C_8)cicloalquilo, -N((C_1-C_8)alquilo)C(O)H, grupos -N((C_1-C_8)alquilo)C(O)(C_1-C_8)alquilo, -NHC(O)NH_2, grupos -NHC(O)NH(C_1-C_8)alquilo, grupos -N((C_1-C_8)alquilo)C(O)NH_2, grupos -NHC(O)N((C_1-C_8)alquilo)$_2$, grupos -N((C_1-C_8)alquilo)C(O)N((C_1-C_8)alquilo)$_2$, -N((C_1-C_8)alquilo)C(O)NH((C_1-C_8)alquilo), -NHCH_2-heteroarilo, bencilo, -OCH_2-heteroarilo, grupos -C(O)H, -C(O)(C_1-C_8)alquilo, -CN, -NO_2, grupos -S(O)(C_1-C_8)alquilo, grupos -S(O)$_2$(C_1-C_8)alquilo, grupos -S(O)$_2$N((C_1-C_8)alquilo)$_2$, grupos -S(O)$_2$NH(C_1-C_8)alquilo, grupos -S(O)$_2$NH(C_3-C_8)cicloalquilo, grupos -S(O)$_2$$NH_2$, grupos -NHS(O)$_2$($C_1$-$C_8$)alquilo, grupos -N(($C_1$-$C_8$)alquilo)S(O)$_2$($C_1$-$C_8$)alquilo, grupos -($C_1$-$C_8$)alquilo-O-($C_1$-$C_8$)alquilo, grupos -O-($C_1$-$C_8$)alquilo-O-($C_1$-$C_8$)alquilo, grupos -C(O)OH, -C(O)O(C_1-C_8)alquilo, NHOH, grupos NHO(C_1-C_8)alquilo, grupos -O-(C_1-C_8)alquilo halogenados (por ejemplo, pero sin limitarse a -OCF_3), grupos (C_1-C_8)alquilo -S(O)$_2$-halogenados (por ejemplo, pero sin limitarse a -S(O)$_2$$CF_3$), grupos ($C_1$-$C_8$)alquilo -S-halogenados (por ejemplo, pero sin limitarse a -SCF_3), -(C_1-C_6)heterociclilo (por ejemplo, pero sin limitarse a pirrolidina, tetrahidrofurano, pirano o morfolina), -(C_1-C_6)heteroarilo (por ejemplo, pero sin limitarse a tetrazol, imidazol, furano, pirazina o pirazol), -fenilo, bencilo opcionalmente sustituido, grupos -NHC(O)O-(C_1-C_6)alquilo, grupos -N((C_1-C_6)alquilo)C(O)O-(C_1-C_6)alquilo, grupos -C(=NH)-(C_1-C_6)alquilo, grupos -C(=NOH)-(C_1-C_6)alquilo, o grupos -C(=N-O-(C_1-C_6)alquilo)-(C_1-C_6)alquilo.

El término "kit", como se usa en la presente descripción, se refiere a un producto empacado que comprende componentes con los que administrar un compuesto de Fórmula (I-a) de la invención para el tratamiento de un trastorno autoinmune. El kit comprende preferiblemente una caja o contenedor que contiene los componentes del kit. La caja o el contenedor tiene adherida una etiqueta o un protocolo aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos. La caja o contenedor contiene componentes de la invención que están contenidos preferiblemente dentro de recipientes de plástico, polietileno, polipropileno, etileno o propileno. Los recipientes pueden ser tubos tapados o botellas. El kit también puede incluir instrucciones para administrar un compuesto de Fórmula (I-a).

Uno o más compuestos de esta invención pueden administrarse a un paciente humano por sí mismos o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con vehículos o excipientes biológicamente adecuados a dosis para tratar o mejorar una enfermedad o afección como se describe en la presente descripción. Las mezclas de estos compuestos también se pueden administrar al paciente como una mezcla simple o en composiciones farmacéuticas formuladas adecuadas. Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a esa cantidad del compuesto o compuestos suficiente para dar como resultado la prevención o atenuación de una enfermedad o afección como se describe en la presente descripción. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en referencias bien conocidas por un experto en la técnica, tales como "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, administración oral, gota para ojos, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; administración parenteral, incluidas inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares.

Alternativamente, el compuesto se puede administrar de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un sitio edematoso, a menudo en un depósito o formulación de liberación sostenida.

Además, el fármaco se puede administrar en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de células endoteliales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de una manera que es conocida por sí misma, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Las composiciones farmacéuticas para usar de acuerdo con la presente invención, por lo tanto, pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida.

Para la inyección, los agentes de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hank, la solución de Ringer o el tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral de un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o

núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio.

Los núcleos de las grageas están provistos de recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a los comprimidos o a los recubrimientos de las grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con relleno tales como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas las blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos para usar de acuerdo con la presente invención se administran convenientemente en forma de presentación en aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato o triglicéridos de etilo, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular o por inyección intramuscular). Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Un ejemplo de un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. El sistema codisolvente puede ser el sistema codisolvente VPD. VPD es una solución de 3% p/v de alcohol bencílico, 8% p/v del polisorbato tensioactivo no polar 80 y 65% p/v de polietilenglicol 300, hasta el volumen en etanol absoluto. El sistema codisolvente VPD (VPD:5W) consiste en VPD diluido 1:1 con una solución de dextrosa al 5% en agua. Este sistema codisolvente disuelve bien los compuestos hidrófobos, y en sí mismo produce una baja toxicidad tras la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema codisolvente pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes codisolventes puede

variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de polisorbato 80; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de entrega o vehículos para fármacos hidrófobos. Ciertos disolventes orgánicos como el dimetilsulfóxido también pueden emplearse, aunque generalmente a costa de una mayor toxicidad. Además, los compuestos pueden administrarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante algunas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase sólida o de gel adecuados. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Muchos de los compuestos de la invención pueden proporcionarse como sales con contra iones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles pueden formarse con muchos ácidos, incluidos, entre otros, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros solventes protónicos que las formas de base libre correspondientes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad efectiva para lograr su propósito pretendido. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad efectiva para prevenir el desarrollo o para aliviar los síntomas existentes del sujeto que está siendo tratado. La determinación de las cantidades efectivas está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

Para cualquier compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito aquí, la dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente a partir de ensayos celulares. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos celulares y animales para lograr un rango de concentración circulante que incluya el IC_{50} como se determina en los ensayos celulares (por ejemplo, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición semi máxima de una proteína quinasa dada actividad). En algunos casos es apropiado determinar el IC_{50} en presencia de 3 a 5% de albúmina de suero ya que una determinación tal aproxima los efectos de unión de la proteína plasmática en el compuesto. Dicha información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Además, los compuestos más preferidos para la administración sistémica inhiben eficazmente la señalización de la proteína quinasa en células intactas a niveles que se pueden lograr de forma segura en plasma.

Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad del compuesto que produce una mejoría de los síntomas en un paciente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la ED_{50} (dosis efectiva para una respuesta máxima del 50%). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre MTD y ED_{50}. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse para formular un rango de dosis para uso en humanos. La dosificación de tales mentiras compuestos preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el médico individual en vista de la condición del paciente (véase, por ejemplo, Fingl y otros, 1975, en The Pharmacological Basis of Therapeutics, cap. 1, pág. 1). En el tratamiento de crisis, puede ser necesaria la administración de un bolo agudo o una infusión que se aproxime al MTD para obtener una respuesta rápida.

La cantidad de dosis y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores de la quinasa, o una concentración efectiva mínima (MEC). El MEC variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir *de* datos *in vitro*; por ejemplo, la concentración necesaria para lograr una inhibición del 50-90% de la proteína quinasa usando los ensayos descritos en este documento. Las dosis necesarias para lograr el MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, los ensayos o bioensayos de HPLC pueden usarse para determinar las concentraciones plasmáticas.

Los intervalos de dosificación también se pueden determinar usando el valor MEC. Los compuestos deben administrarse usando un régimen que mantenga niveles en plasma por encima del MEC durante 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y lo más preferiblemente entre 50-90% hasta que se logre la mejoría deseada de los síntomas. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto a tratar, del peso del sujeto, la gravedad de la aflicción, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada.

En algunas formulaciones puede ser beneficioso usar los compuestos de la presente invención en forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo, obtenidas por molienda de energía fluida.

El uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de composiciones farmacéuticas se ilustra mediante la siguiente descripción. En esta descripción, el término "compuesto activo" denota cualquier compuesto de la invención, pero particularmente cualquier compuesto que sea el producto final de uno de los siguientes Ejemplos:

a) Cápsulas

En la preparación de cápsulas, se pueden desagregar y mezclar 10 partes en peso de compuesto activo y 240 partes en peso de lactosa. La mezcla se puede rellenar en cápsulas de gelatina dura, cada cápsula contiene una dosis unitaria o parte de una dosis unitaria de compuesto activo.

b) Comprimidos

Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los siguientes ingredientes.

Partes en peso	
Compuesto activo	10
Lactosa	190
Almidón de maíz	22
Polivinilpirrolidona	10
Estearato de magnesio	3

El compuesto activo, la lactosa y algo del almidón se pueden desagregar, mezclar y la mezcla resultante se puede granular con una solución de polivinilpirrolidona en EtOH. El granulado seco se puede mezclar con el estearato de magnesio y el resto del almidón. La mezcla se comprime luego en una máquina de fabricación de comprimidos para dar comprimidos que contienen cada uno una dosis unitaria o una parte de una dosis unitaria de compuesto activo.

c) Comprimidos con cubierta entérica

Los comprimidos se pueden preparar por el método descrito en (b) arriba. Los comprimidos pueden recubrirse entéricamente de manera convencional usando una solución de 20% de acetato ftalato de celulosa y 3% de ftalato de dietilo en EtOH:DCM (1:1).

d) Supositorios

En la preparación de supositorios, por ejemplo, se pueden incorporar 100 partes en peso de compuesto activo en 1300 partes en peso de base de supositorio de triglicéridos y la mezcla se forma en supositorios que contienen cada uno una cantidad terapéuticamente efectiva de ingrediente activo.

En las composiciones de la presente invención, si se desea, el compuesto activo puede asociarse con otros ingredientes farmacológicamente activos compatibles. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden administrarse en combinación con otro agente terapéutico que se sabe que trata una enfermedad o afección descrita en la presente descripción. Los compuestos de la invención pueden administrarse antes, después o simultáneamente con el agente farmacéutico adicional, cualquiera que sea el curso de administración apropiado. Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, esteroides antidémicos, AINE, inhibidores de ras, agentes anti-IL1, antihistamínicos, antagonistas de PAF, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, inhibidores de NO sintasa, inhibidores de Akt/PTB, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de PKC, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de calcineurina e inmunosupresores. Los compuestos de la invención y los agentes farmacéuticos adicionales actúan de forma aditiva o sinérgica.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I-a) como un medicamento.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I-a) para usar en un método para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartritis indiferenciada, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, uveítis, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, espondiloartritis axial o hidradenitis supurativa y/u otros trastornos del sistema inmunitario.

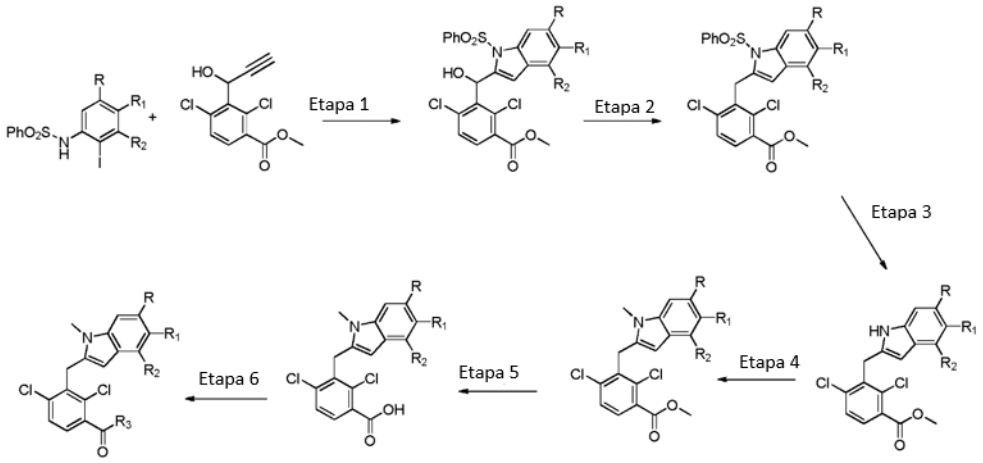
ABREVIATURAS

ACN	acetonitrilo	g	gramo
AcOH	Ácido acético	HATU	1-[Bis(dimetilamino)metileno]-*1H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
ac	acuoso	L	litro
BOC_2O	dicarbonato de di-terc-butilo	LDA	diisopropilamida de litio
BuLi	n-butil litio	MeOH	metanol
conc.	concentrado	MTBE	metil terc-butil éter
DCM	diclorometano	NBS	N-bromo succinimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina	NH_4OAc	acetato de amonio
DME	dimetoxietano	NMP	*N*-metil-2-pirrolidona
DMF	dimetilformamida	$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II)
DMSO	dimetilsulfóxido	ta	temperatura ambiente
Et2O	éter dietílico	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
EtOAc	acetato de etilo	TFA	ácido trifluoroacético
EtOH	EtOH	THF	tetrahidrofurano
eq	equivalentes	TLC	cromatografía de capa fina
FCC	Cromatografía en columna ultrarrápida	T3P	2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido
h	hora(s)		

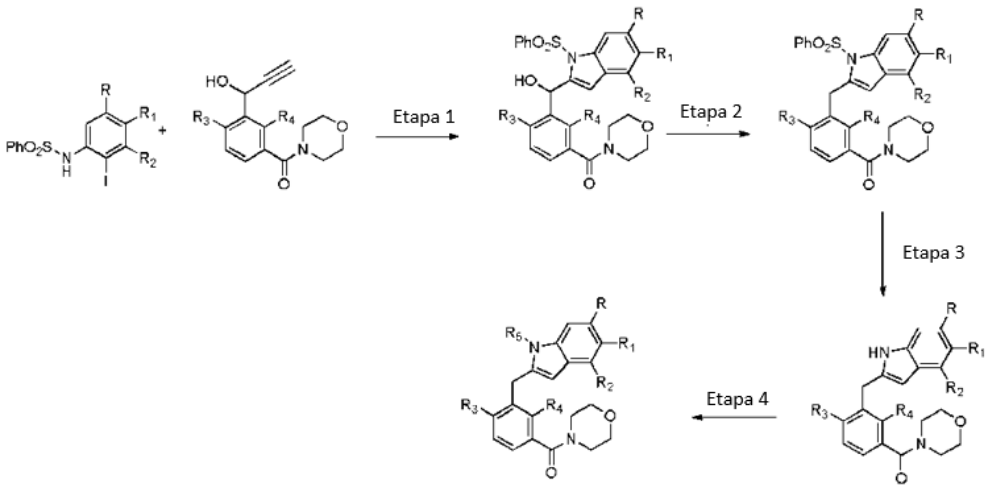
Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando las transformaciones sintéticas ilustradas en los Esquemas IXXIII. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en la presente descripción, mediante procedimientos de literatura o mediante procedimientos que serían bien conocidos por un experto en la técnica de la química orgánica.

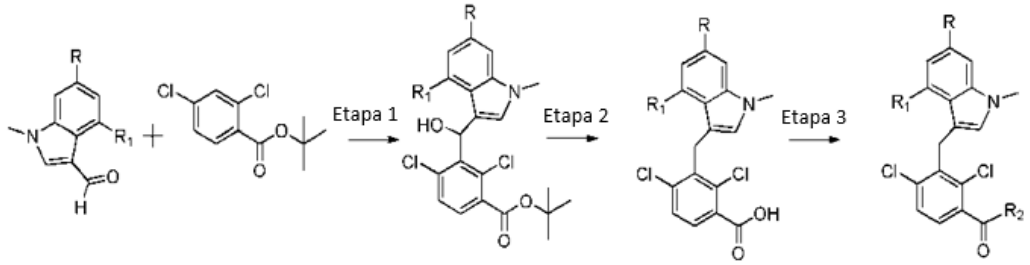
Esquema I. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-indol-2-il)metil) benzamida de la invención se ilustran en el Esquema I, y se describen adicionalmente en el Ejemplo A, AI, L, M, V, AA, AC, AX: (R= Br, CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3=amina primaria y secundaria).



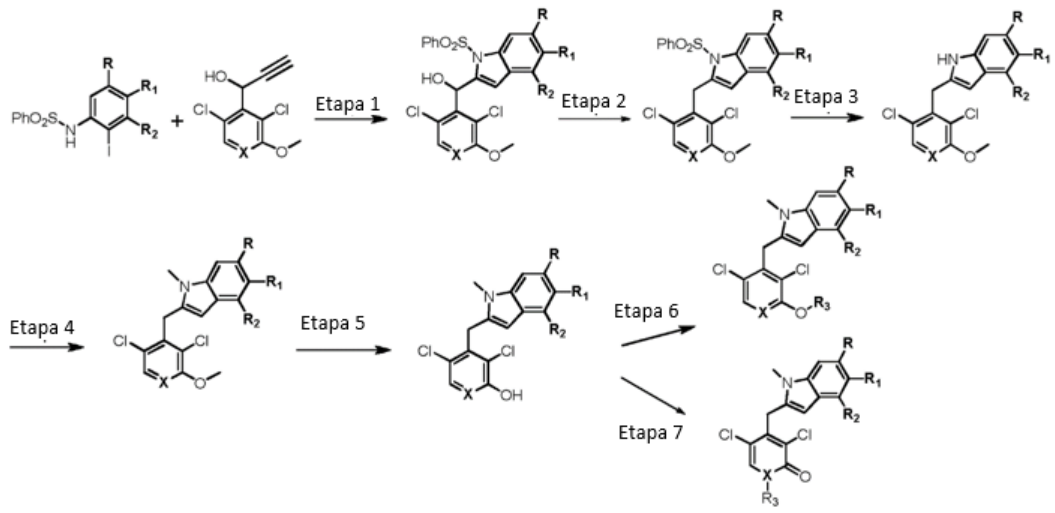
Esquema II. Los métodos generales para preparar los compuestos (2,4-dicloro-3-((1-alquil-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona de la invención se ilustran en el Esquema II, y se describen adicionalmente en el Ejemplo C, D, E, P, AB, AE: (R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= C1, Me, H; R_4= C1, Me, H: R_5= H, sustituyente acilo o alquilo).



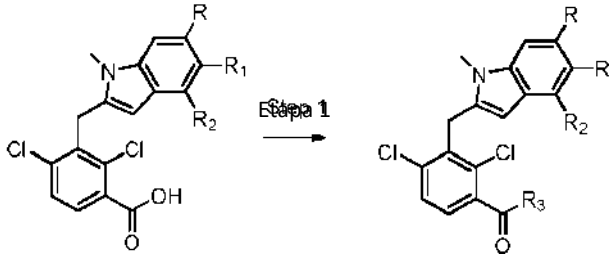
Esquema III. Los métodos generales para preparar los compuestos 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzamida)) de la invención se ilustran en el Esquema III, y se describen adicionalmente en el Ejemplo F: (R= CN, CF_3,Me, H; Ri= CN, CF_3,Me, H; R2= amina primaria y secundaria).



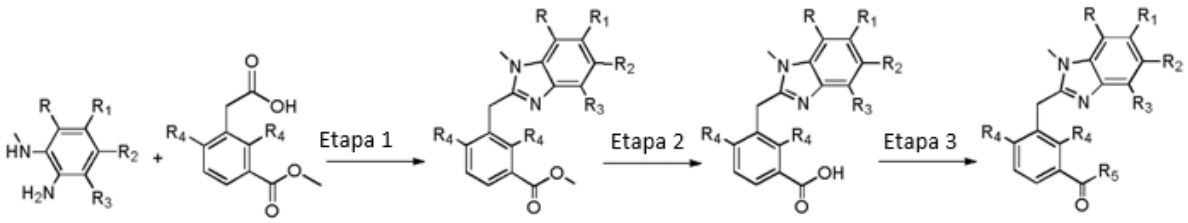
Esquema IV. Los métodos generales para preparar los compuestos 2-(2,6-dicloro-3-alcoxibencil)-1-metil-1*H*-indol de la invención se ilustran en el Esquema IV, y se describen adicionalmente en los Ejemplos W, X, Y, Z, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, BI: (R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= H, alquilo, cicloalquilo, CH_2-heterociclo; X=C o N).



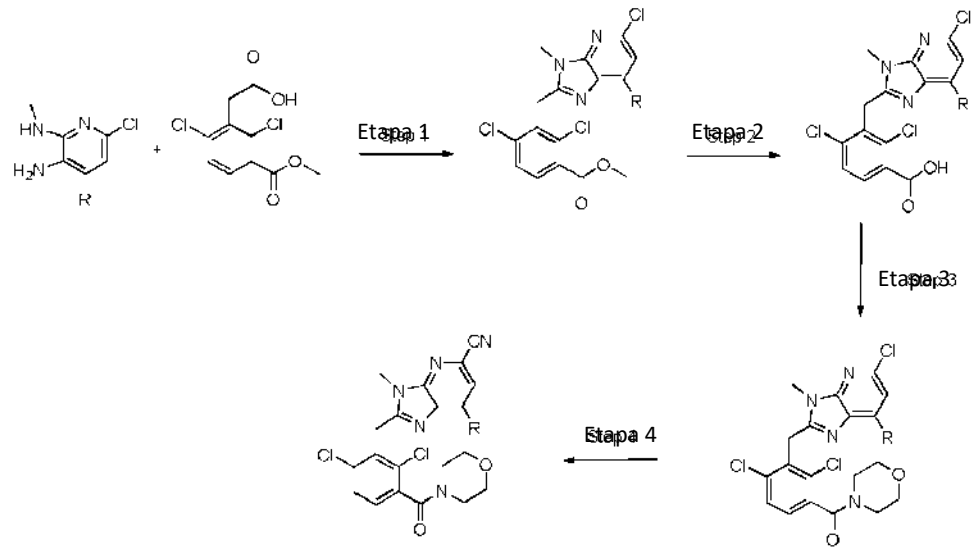
Esquema V. Los métodos generales para preparar compuestos 3,5-dicloro-4-((1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzamida de la invención se ilustran en el Esquema V, y se describen adicionalmente en el Ejemplo R: (R= CN, CF_3, Me, C1, H; R_1= CN, CF_3, Me, C1, H; R_2= CN, CF_3, Me, C1, H; R_3= amina primaria y secundaria).



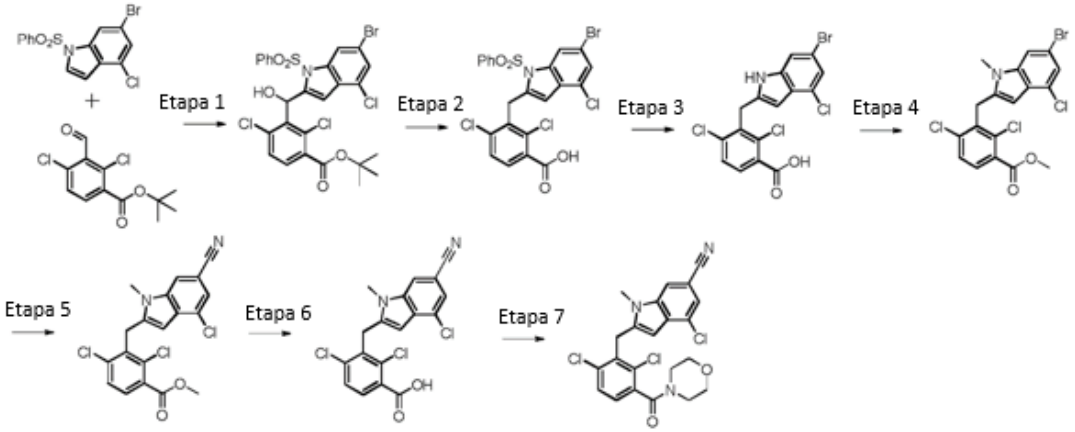
Esquema VI. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-disustituido-3-((1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzamida de la invención se ilustran en el Esquema VI, y se describen adicionalmente en el Ejemplo BJ, BK, BL, BM, BN, BQ, BR, BU, BV, BY, BZ, CA, CB: (R= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_2= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_3= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_4=C1, alquilo; R_5 amina primaria y secundaria).



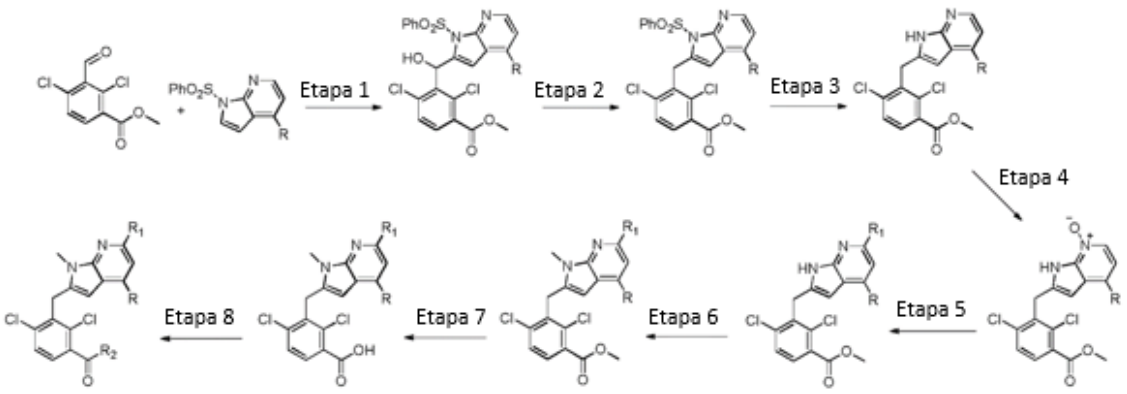
Esquema VII. Los métodos generales para preparar los compuestos (2,4-dicloro-3-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona de la invención se ilustran en el Esquema VII, y se describen adicionalmente en el Ejemplo CI, DA: (R= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H).



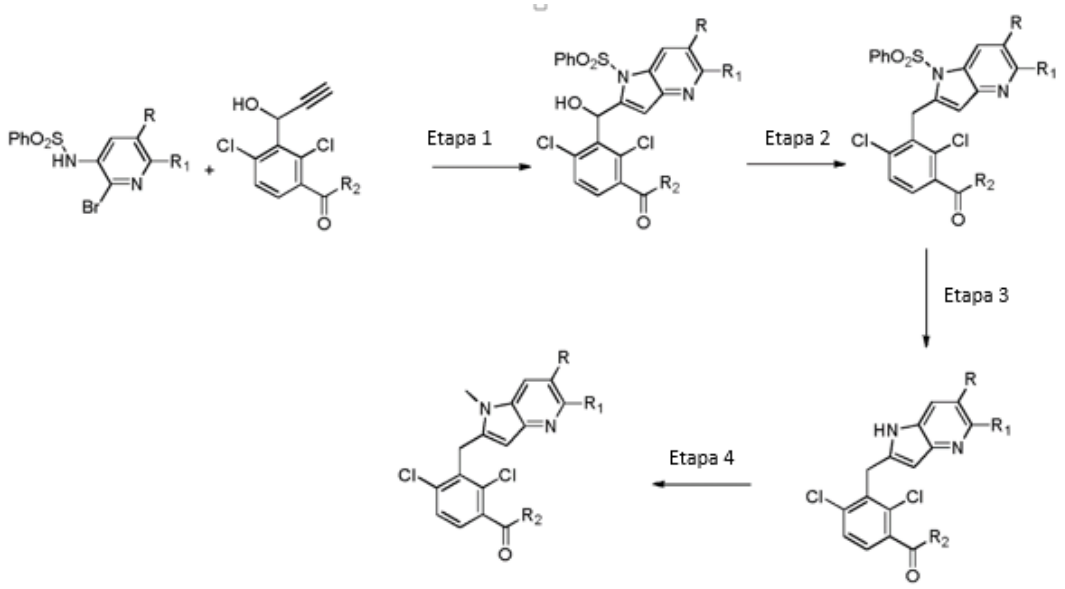
Esquema VIII. Los métodos generales para preparar los compuestos *N*-(3,5-dicloro-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)acetamida de la invención se ilustran en el Esquema VIII, y se describen adicionalmente en el Ejemplo CJ: (R= CN, CF_3, alquilo, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, H; R_2= alquilo o cicloalquilo).



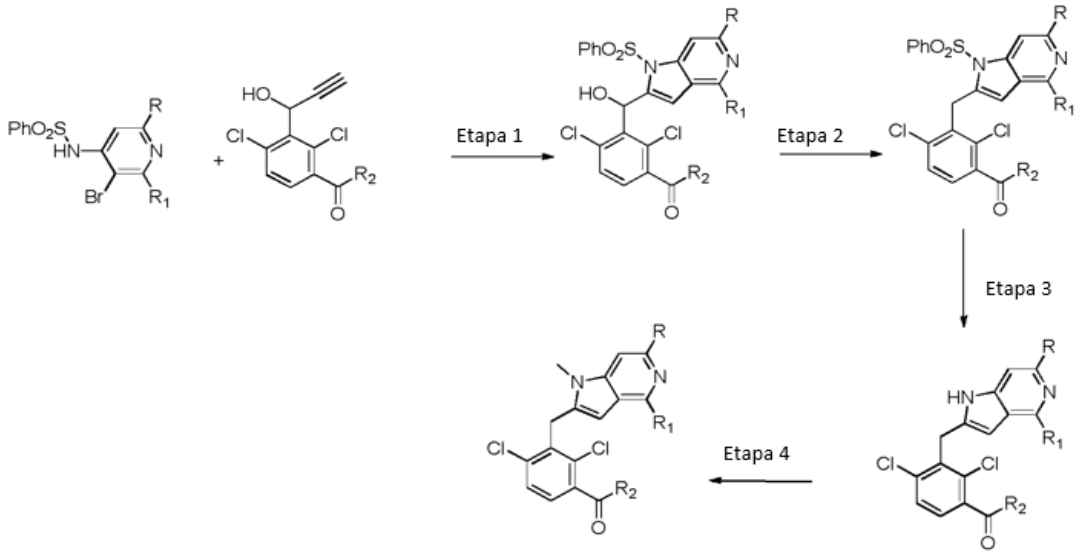
Esquema IX. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzamida de la invención se ilustran en el Esquema IX, y se describen adicionalmente en el Ejemplo CL : (R= CN, CF_3, alquilo, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, H, halógeno; R_2= amina primaria y secundaria).



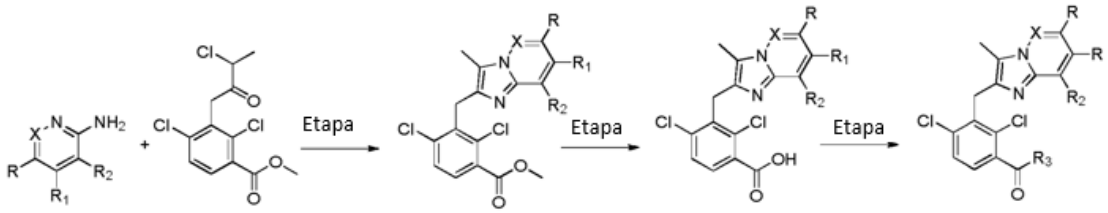
Esquema X. Los métodos generales para preparar los compuestos (2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona de la invención se ilustran en el Esquema X, y se describen adicionalmente en el Ejemplo CO : (R= CN, CF_3, alquilo, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, H; R_2= amina primaria y secundaria).



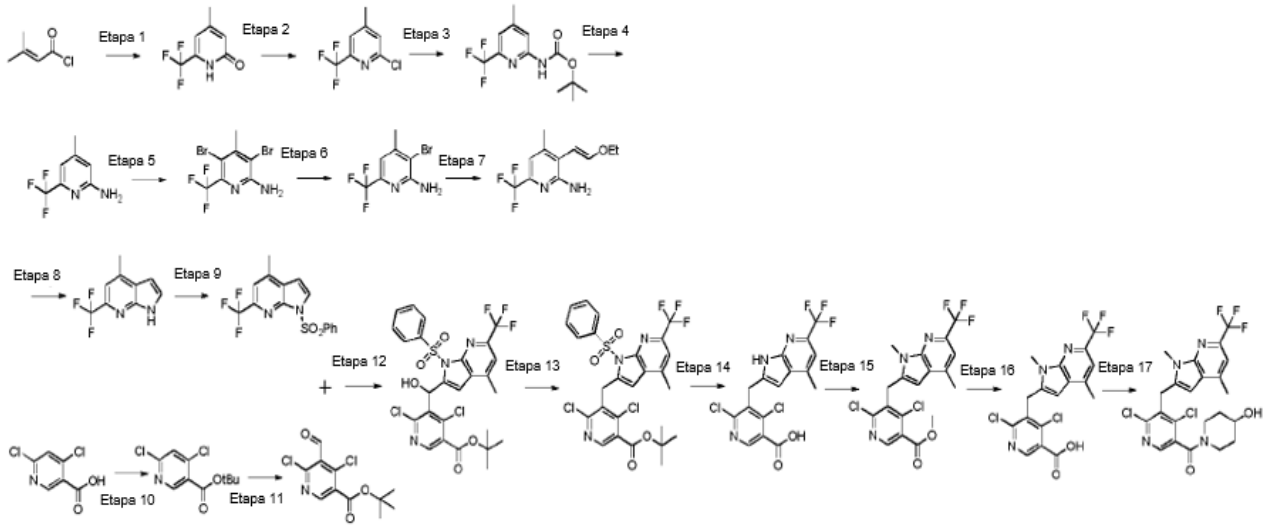
Esquema XI. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)benzamida de la invención se ilustran en el Esquema XI, y se describen adicionalmente en el Ejemplo CQ, CR y CS : (R= CN, CF_3, alquilo, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, H; R_2= amina primaria y secundaria).



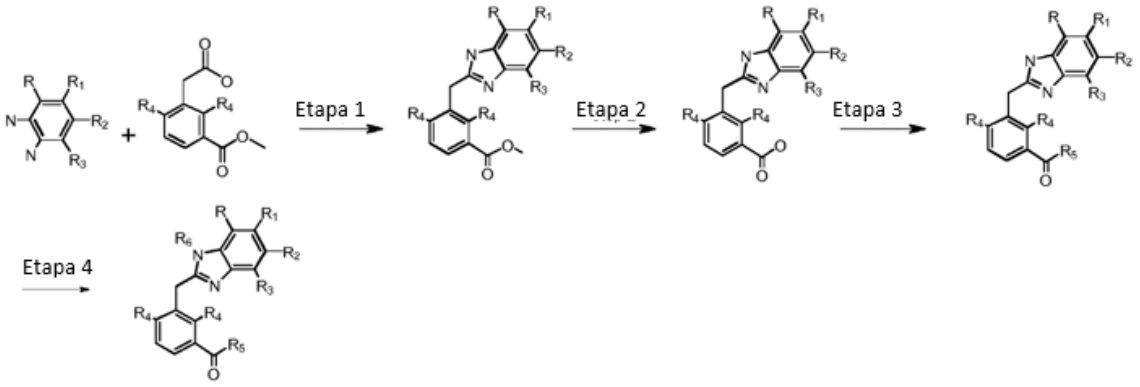
Esquema XII. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-dicloro-3-((3-metilimidazo[l,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzamida de la invención se ilustran en el Esquema XII, y se describen adicionalmente en el Ejemplo CT, CV, CW y CZ : (R= CN, CF_3, alquilo, haluro, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, haluro, H; R_2= CN, CF_3, alquilo, haluro, H; R_3= amina primaria y secundaria; X=C o N).



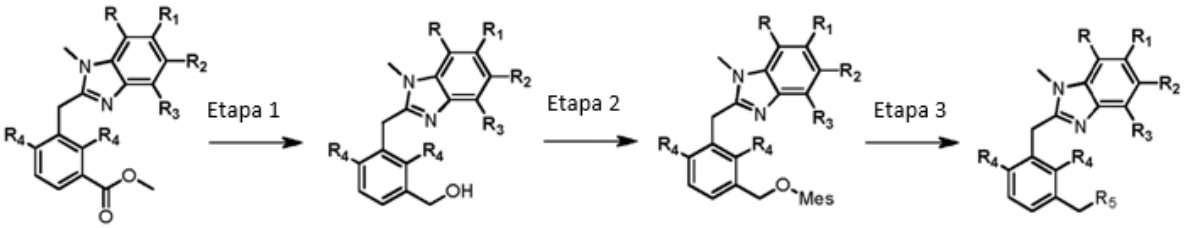
Esquema XIII. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-dicloro-3-((1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)benzamida de la invención se ilustran en el Esquema XIII, y se describen adicionalmente en el Ejemplo DO:



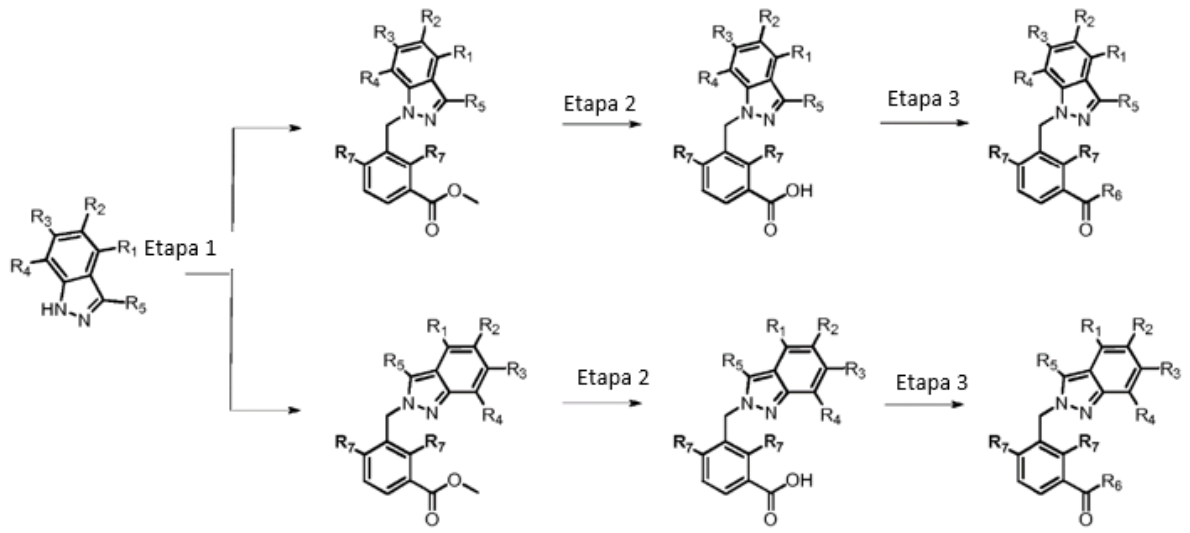
Esquema XIV. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-disustituido-3-((1-alquil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzamida de la invención se ilustran en el Esquema XIV, y se describen adicionalmente en los Ejemplos CG y CH : (R= H; R_1= CN, CF3, alquilo, haluro, amida, H; R_2= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_3= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_4=C1, alquilo; R_5 amina primaria y secundaria; R_6 = alquilo).



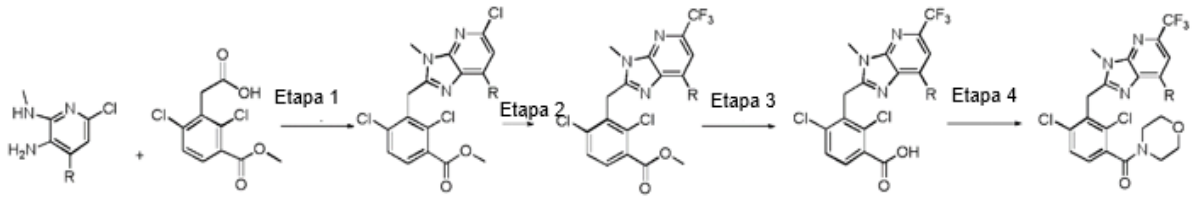
Esquema XV. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-disustituido-3-((1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencilamina de la invención se ilustran en el Esquema XV, y se describen adicionalmente en los Ejemplos BW y BX : (R= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_2= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_3= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_4=C1, alquilo; R_5 amina primaria y secundaria).
A partir del Esquema XII



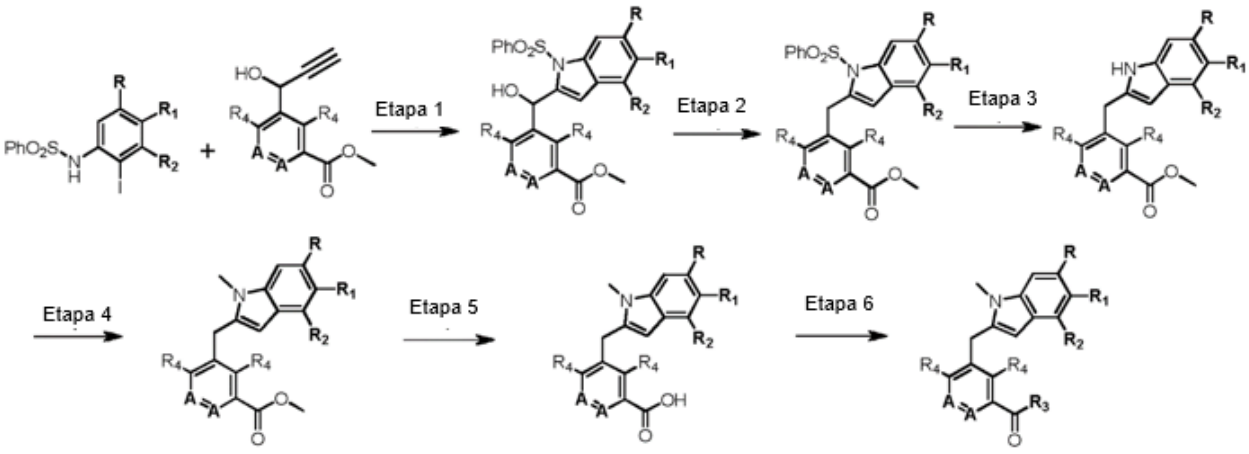
Esquema XVI. Los métodos generales para preparar los compuestos (2,4-dicloro-3-((3-metil-1*H*-indazol-1-il)metil)benzamida o (2,4-dicloro-3-((3-metil-2*H*-indazol-2-il)metil)benzamida de la invención se ilustran en el Esquema XVI, y se describen adicionalmente en los Ejemplos DD, DD1, DE, DF y DG : (R_1= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_2= CN, CF3, alquilo, haluro, amida, H; R_3= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_4= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_5=metilo; R_6 = amina primaria y secundaria; R_7=cloro).



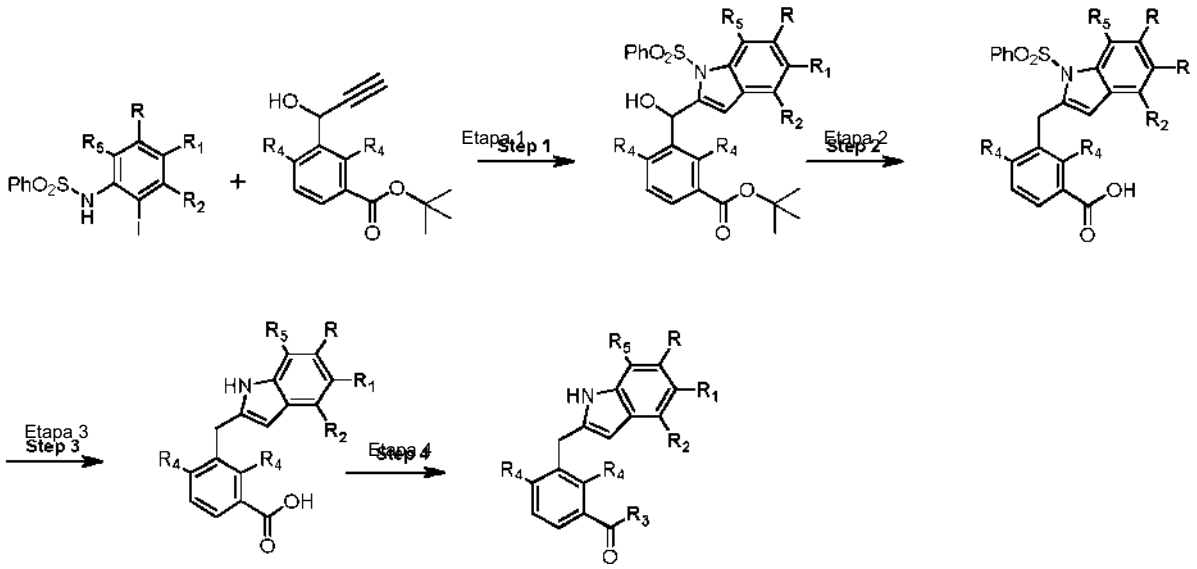
Esquema XVII. Los métodos generales para preparar los compuestos (2,4-dicloro-3-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona de la invención se ilustran en el Esquema XVII, y se describen adicionalmente en el Ejemplo DC : (R= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H).



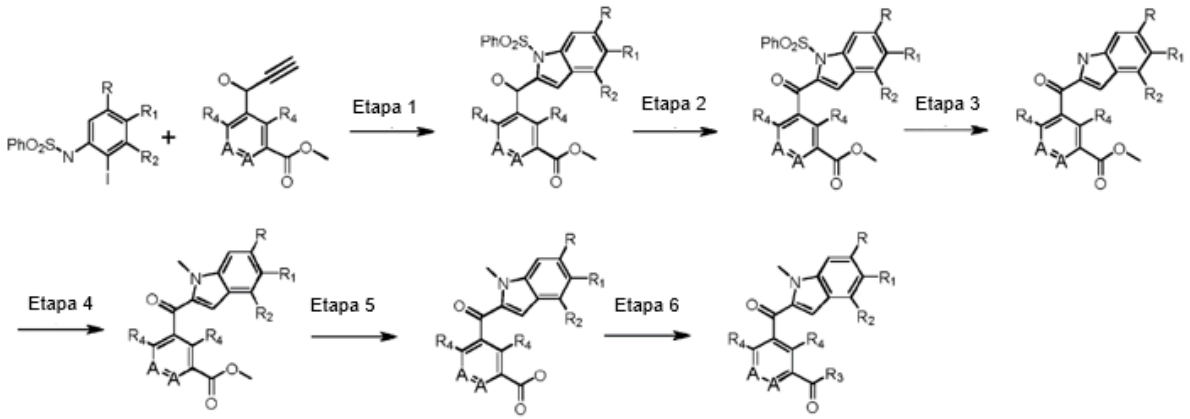
Esquema XVIII. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)piridilcarboxamida de la invención se ilustran en el Esquema XVIII, y se describen adicionalmente en el Ejemplos BB, BC, BE, BF, BG y BH: (A=A = C=N o N=C; R= CN, CF_3,Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= amina primaria y secundaria, R_4=C1, Me, H).



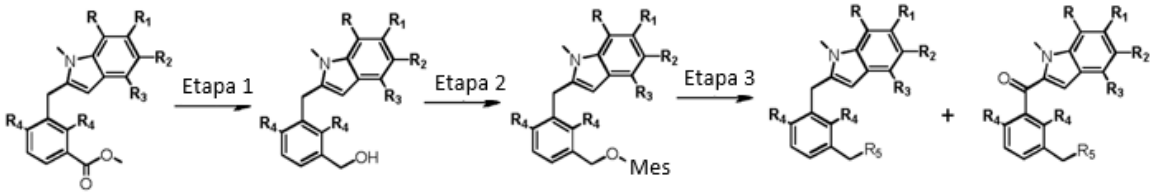
Esquema XIX. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-disustituido-3-((1*H*-indol-2-il)metil) benzamida de la invención se ilustran en el Esquema XIX, y se describen adicionalmente en el Ejemplo AS : (R=CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_4= C1 Me; R_5= CN, CF_3, Me, H; R_3= amina primaria y secundaria).



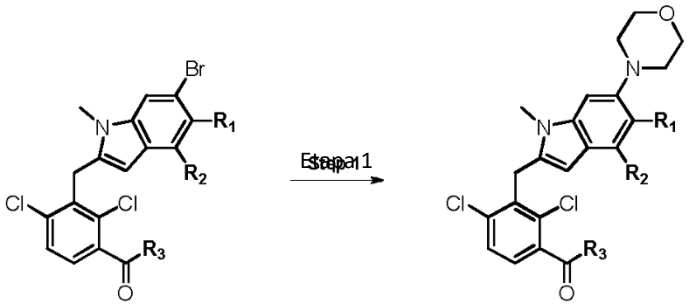
Esquema XX. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-dicloro-3-(1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)benzamida de la invención se ilustran en el Esquema XX, y se describen adicionalmente en el Ejemplos AN, AO, AP y AQ: (A= C, N; R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= amina primaria y secundaria).



Esquema XXI. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-disustituido-3-((1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)bencilamina de la invención se ilustran en el Esquema XXI, y se describen adicionalmente en el Ejemplo AU : (R= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_2= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_3= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_4=C1, alquilo; R_5 amina primaria y secundaria).
A partir del Esquema I



Esquema XXII. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-morfolino-1*H*-indol-2-il)metil) benzamida de la invención se ilustran en el Esquema XXII, y se describen adicionalmente en el Ejemplo AY : (R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= amina primaria y secundaria).



Esquema XXIII. Los métodos generales para preparar los compuestos 2,4-dicloro-3-(1*H*-indol-1-il)metil) benzamida de la invención se ilustran en el Esquema XXIII, y se describen adicionalmente en el Ejemplos J, DH, DI, DJ, DK, DL, DM y DN: (R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= CN, CF_3, Me, H; R_4= CN, CF_3, Me, H; R_5= Me, H; R_6= amina primaria y secundaria; X= H, O, R_7= Me o terc-Bu).



Métodos analíticos

Los datos analíticos se incluyeron dentro de los procedimientos a continuación, en las ilustraciones de los procedimientos generales, o en las tablas de ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todos los datos de ^{1}H NMR se recolectaron en un Varian Mercury Plus 400 MHz o un instrumento Varian Inova 600 MHz y los cambios químicos se mencionan en partes por millón (ppm). Los datos de LC/MS y HPLC se mencionan en la tabla de condiciones de LC/MS y HPLC usando la letra del método en minúscula proporcionada en la Tabla 1.

Tabla 1. Métodos de LC/MS y HPLC.

Método	Condiciones
a	LC/MS: El gradiente fue de 5-60% de B en 1,5 min, luego de 60-95% de B a 2,5 min con una retención de 95% de B durante 1,2 min (velocidad de flujo de 1,3 mL/min). La fase móvil A fue NH_4OAc 10 mM, la fase móvil B fue ACN de grado HPLC. La columna usada para la cromatografía es una columna Halo C18 MAC-MOD de 4,6 x 50 mm (partículas de 2,7 g). Los métodos de detección son detección de matriz de diodos (DAD) y dispersión de luz por evaporación (ELSD), así como ionización por electropulverización positiva/negativa.
b	CP Columna:XBRIDGE C18 (4,6x 50 mm, 3,5 µm) Fase móvil: H_2O (10 mmol NH_4HCO_3) (A) / ACN(B) Programa de elución: Gradiente de 10 a 95% de B en 1,5 min a 1,8 mL/min, Temperatura: 45 °C, Detección: UV (214, 4 nm) y MS (ESI, Modo positivo, 70 a 900 amu)
c	LC/MS: El gradiente fue 10-95% B en 1,5 min (velocidad de flujo 1,8 mL/min). Fase móvil A fue 0,1% NH_4HCO_3 en agua, Fase móvil B fue ANC grado HPLC. La columna usada para la cromatografía fue una columna C18 Xbridge 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a una temperatura de 45 °C. Los métodos de detección son UV (214, 4 nm) y MS (ESI, modo positivo, 70 a 900 amu)
d	LC/MS: El gradiente fue 5-95% B en 1,4 min, y luego se mantiene a 95% B por 1,4 min. Luego de vuelta a 5% B dentro de 0,01 min. (Velocidad de flujo 1,8 mL/min). Fase móvil A fue 0,1% NH_4HCO_3 en agua, Fase móvil B fue ANC grado HPLC. La columna usada para la cromatografía fue una columna C18 Xbridge 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a una temperatura de 50 °C. Los métodos de detección son UV (214, 4 nm) y MS (ESI, modo positivo, 70 a 900 amu)
e	LC/MS: El gradiente fue 5-100% B en 1,3 min. (Velocidad de flujo 2,0 mL/min). Fase móvil A fue 0,05% TFA en agua, Fase móvil B fue 0,05% TFA en ANC grado HPLC. La columna usada para la cromatografía fue una columna C18 SunFire de 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a una temperatura de 50 °C. Los métodos de detección son UV (214, 4 nm) y MS (ESI, modo positivo, 110 a 1000 amu)
f	LC/MS: El gradiente fue 5-95% B en 1,2 min. Luego 95% B por 1,3 min. de vuelta a 5% B por 0,01 min. (Velocidad de flujo 2,0 mL/min). Fase móvil A fue 0,01% TFA en agua, Fase móvil B era 0,01% TFA en MeCN grado HPLC. La columna usada para la cromatografía fue una columna C18 SunFire de 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a una temperatura de 50 °C. Los métodos de detección son UV (214, 4 nm) y MS (ESI, modo positivo, 110 a 1000 amu)
g	LC/MS: El gradiente fue: 0-0,1 min: 5% B; 0,1-2,3 min: 5% B a 95% B; 2,3-2,5 min: 95% B; 2,51-3 min: 5% B (velocidad de flujo 0,8 ml/min). Fase móvil A: 0,1% CH_3COOH en agua. Fase móvil B: 0,1% CH_3COOH en ACN. Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 (Dimensiones: 50 x 2,1 mm x 1,7 µm). Temperatura de la columna: 45 °C. Detección UV: DAD 210-260 nm. Detección MS (ESI positivo y negativo).
h	LC/MS: El gradiente fue: 0-3,5 min: 10% B a 90% B; 3,5-4,2 min: 90% B; 4,21-5,2 min: 10% B (velocidad de flujo 1,4 mL/min). Fase móvil A: 0,1% CH_3COOH en agua. Fase móvil B: 0,1% CH3COOH en ACN. Columna: Kinetex XB -C18 (Dimensiones: 30 x 3,0 mm, tamaño de partículas 2,6 µm). Temperatura de la columna: 45 °C. Detección UV: DAD 210-260 nm. Detección MS (ESI positivo y negativo).
i	LC/MS: El gradiente fue: 0-2,8 min: 10% B a 100% B (velocidad de flujo 1,4 mL/min); 2,8-2,9 min: 100% B (velocidad de flujo 1,4 mL/min); 2,9-3,5 min: 100% B (velocidad de flujo 2,5 mL/min). Fase móvil A: 0,1% CH_3COOH en agua. Fase móvil B: 0,1% CH_3COOH en ACN. Columna: Kinetex XB -C18 (Dimensiones: 30 x 3,0 mm, tamaño de partículas 2,6 µm). Temperatura de la columna: 45 °C. Detección UV: DAD 210-260 nm. Detección MS (ESI positivo y negativo).
j	LC/MS: El gradiente fue:0-3,0 min: 40% B a 100% B (velocidad de flujo 1,4 mL/min); 3,0-3,1 min: 100% B (velocidad de flujo 1,4 mL/min); 3,1-3,4 min: 100% B (velocidad de flujo 2,5 mL/min). Fase móvil A: 0,1% CH_3COOH en agua. Fase móvil B: 0,1% CH_3COOH en ACN. Columna: Kinetex XB -C18 (Dimensiones: 30 x 3,0 mm, tamaño de partículas 2,6 µm). Temperatura de la columna: 45 °C. Detección UV: DAD 210-260 nm. Detección MS (ESI positivo y negativo).
k	LC/MS: El gradiente fue: 0-3,5 min: 10% B a 95% B; 3,5-4,0 min: 95% B; 4,1-5,2 min: 10% B (velocidad de flujo 1,3 mL/min). Fase móvil A: 0,1% HCOOH en agua. Fase móvil B: 0,1% HCOOH en ACN. Columna: Kinetex XB -C18 (Dimensiones: 30 x 3,0 mm, tamaño de partículas 2,6 µm). Temperatura de la Columna: Temperatura ambiente. Detección UV: DAD 210-260 nm. Detección MS (ESI positivo y negativo).
l	El gradiente fue 5-60% B en 1,5 min luego 60-95% B a 2,5 min sostenido a 95% B por 1,2 min (velocidad de flujo 1,3 mL/min). Fase móvil A fue 10 mM NH_4OAC, Fase móvil B era MeCN grado HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna MAC-MOD Halo C8 de 4,6 x 50 mm (partículas de 2,7 µm). Los métodos de detección son detección de matriz de diodos (DAD) y dispersión de luz por evaporación (ELSD), así como ionización por electropulverización positiva/negativa.

Método	Condiciones
I-2	El gradiente fue 30% B por 1 min, luego a 85% B en 2 min, y luego se mantiene a 85% B por 30 min, luego a 50% B en un min, y luego se mantiene a 50% B por 9 min, luego a 90% B en 1 min, y luego se mantiene a 90% por 2 min, luego a 30% B en 1 min (velocidad de flujo 15 ml/min). Fase móvil A fue agua grado HPLC, Fase móvil B era MeOH grado HOLC. La columna usada para la cromatografía es Discovery HS F5, 21,2 x 25 mm 5 µm (Supelco).
I-3	LC/MS: El gradiente fue 5-60% B en 1,6 min luego 60-95% B a 2,2 min sostenido a 95% B por 0,1 min (velocidad de flujo 1,0 mL/min). Fase móvil A fue 1 0mM NH_4OAc, Fase móvil B era ANC grado HPLC. La columna usada para la cromatografía es una columna Waters Cortecs C18 de 2,1x30 mm (partículas de 1,6 µm). Los métodos de detección son detección de matriz de diodos (DAD) y dispersión de luz por evaporación (ELSD), así como ionización por electropulverización positiva/negativa.

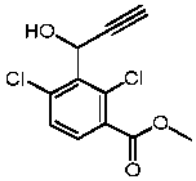
Tabla 2. Métodos de HPLC quiral

Método	Condiciones
m	Isocrática 50% A por 25 min (velocidad de flujo 20 mL/min). Fase móvil A fue una mezcla de 50:50 de MeOH grado HPLC y EtOH (puro), la fase móvil B era heptano de grado HPLC con 0,1% de dietilamina añadida. La columna usada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 g). Los métodos de detección fueron la detección por dispersión de luz por evaporación (ELSD) y la rotación óptica.
n	(Preparativa) 5-10% B en 1 min luego 10-18% B en 62,5 min luego Etapa a 65% B por 5 min. Fase móvil B fue una mezcla 80:20 de isopropanol grado HPLC y ACN grado HPLC, la fase móvil A fue heptano grado HPLC con ácido fórmico al 0,1% añadido. La columna utilizada para la cromatografía fue una columna (R, R) Whelk-O 1 (Regis Technologies) de 21 x 250 mm (partículas de 5 µm).
o	(Analítica) 25% B codisolvente por 6 min (velocidad de flujo 4 mL/min, 100 bar, 40° C). Disolvente A fue CO_2 grado SFC. El codisolvente B era una mezcla 80:20 de isopropanol de grado HPLC y ACN de grado HPLC con ácido fórmico al 0,1% añadido. La columna usada para la cromatografía fue una columna (R,R) Whelk-O 1 (Regis Technologies) 4,6 x 100 mm (partículas de 3 µm).
p	(Preparativa) 5% B en 0,3 min, luego 5-8%B en 0,3 min, luego 8-11% B en 27,5 min y luego se mantiene a 11% B por 5 min. La fase móvil A era heptano con un modificador de ácido fórmico al 0,2%, la fase móvil B era (80:20 (1:1 metanol:etanol): cloruro de metileno). La columna usada para la cromatografía fue una columna Daicel IE (20x250mm). Fue necesaria una segunda purificación (preparativa) para completar la separación y se usó 8-12% B en 1 minuto, luego 1-18% B en 24 minutos, luego 18-20% B en 7 minutos y luego se mantuvo en 20% de B durante 1 minuto, luego etapa al 50% B durante 5 min. La fase móvil A era heptano con un modificador de ácido fórmico al 0,2%, la fase móvil B fue (isopropanol 80:20: cloruro de metileno). La columna usada para la cromatografía fue una columna Daicel IE (20x250mm).

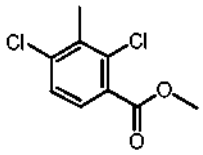
Preparaciones y ejemplos

Los métodos sintéticos generales usados en cada preparación siguen e incluyen una ilustración de un compuesto que se sintetizó. Ninguna de las condiciones y reactivos específicos indicados en la presente descripción deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención y se proporcionan únicamente con fines ilustrativos. Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich (incluidos Fluka y Discovery CPR) a menos que se indique lo contrario después del nombre químico. Los nombres de reactivos/reactivos dados son los que figuran en la botella comercial o los generados por las convenciones IUPAC, CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 9.0.7, CambridgeSoft® Chemistry E-Notebook 9.0.127 o AutoNom 2000. Los compuestos designados como sales (por ejemplo, hidrocloruro, acetato) pueden contener más de un equivalente molar de la sal. Los compuestos de la invención en los que la estereoquímica absoluta se ha determinado mediante el uso de un material de partida enantioméricamente puro comercialmente disponible o un producto intermedio definido estereoquímicamente, o mediante difracción de rayos X se denotan con un asterisco después del número de ejemplo. Los ejemplos que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se proporcionan como ejemplos comparativos.

Preparación #1. Metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato:

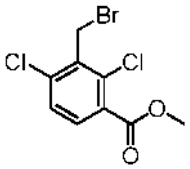


Etapa A: metil 2,4-dicloro-3-metilbenzoato



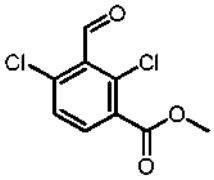
A una solución de ácido 2,4-dicloro-3-metilbenzoico (250 g, 1.219 mmol) en MeOH (1,5 L) se añadió ácido sulfúrico (78 mL, 1.463 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, luego con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar metil 2,4-dicloro-3-metilbenzoato (196 g, 73,4%) como un aceite incoloro que precipita lentamente. LC/MS (Método h) R_t = 2,78 min.; MS *m/z:* 217 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,61 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa B: metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato:



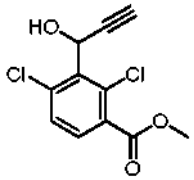
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-metilbenzoato (19,6 g, 89 mmol) en ACN (100 mL) se añadió *N* -bromosuccinimida (20,70 g, 116 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,735 g, 4,47 mmol) en pequeñas fracciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo 18 horas y luego se concentró al vacío. El producto crudo se diluyó con EtOAc y el sólido se filtró y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ 10%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (24,9 g, 93% de rendimiento) como un sólido de color blanco roto. No LC/MS ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,78 (d, *J*= 9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*= 9 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Etapa C: metil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato:



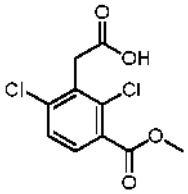
A una solución de metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (51,6 g, 173 mmol) en ACN (400 mL) se añadió 4-metilmorfolina *N*-óxido (81 g, 693 mmol) en solución en agua (160 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua hasta la precipitation del compuesto esperado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar metil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (25,48 g, 63,1%) como un sólido de color blanco.
LC/MS (Método h) R_t = 2,21 min.; sin ionización ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,33 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapa D: metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato

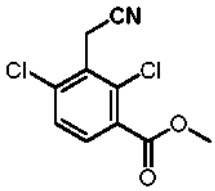


A una suspensión de metil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (19,36 g, 83 mmol) en THF (80 mL) se añadió gota a gota bromuro de etinilmagnesio (0,5M en THF, 199 mL, 100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego se diluyó con una solución HCl 1N y se extrajo EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-30% EtOAc en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (19,6 g, 91%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método h) R_t = 1,95 min.; MS *m/z:* 259 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,15 (d, *J*=2,48Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,51 (d, *J*=2,48Hz, 1H).

Preparación #2. Ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético

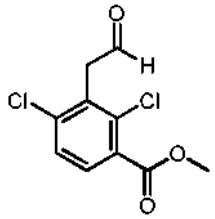


Etapa A: metil 2,4-dicloro-3-(cianometil)benzoato



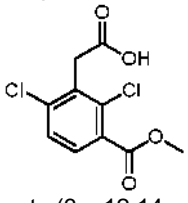
A una solución calentada (40°C) de KCN (8,52 g, 131 mmol) en DMSO (150 mL) se añadió gota a gota una solución de metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (Preparación #1, Etapa B) (30 g, 101 mmol) en DMSO (90 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C por 2h30. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-50% EtOAc en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-(cianometil)benzoato (19,1 g, 78%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método h) R_t = 2,19 min.; MS *m/z:* 242 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,83 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

Etapa B: metil 2,4-dicloro-3-(2-oxoetil)benzoato



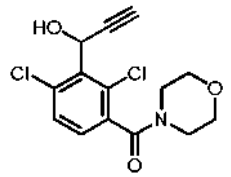
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-(cianometil)benzoato (11 g, 45,1 mmol) en una mezcla de piridina (171 mL), ácido acético (85 mL) y agua (85 mL), se añadió hipofosfito de sodio (31,7 g, 361 mmol). La mezcla de reacción se agitó 15 min a temperatura ambiente. Se añadió níquel Raney activado (13,13 mL, 77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución de HCl 1M, y luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10-25% EtOAc en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-(2-oxoetil)benzoato (10,24 g, 65,3 % de rendimiento). LC/MS (Método h) R_t = 2,19 min., 1,59 min. (hidrato); MS *m/z:* 323 $[M-H]^-$ +CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9,76 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa C: ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético

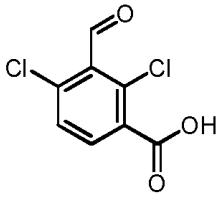


A una solución de metil 2,4-dicloro-3-(2-oxoetil)benzoato (3g, 12,14 mmol) en THF (50 mL) y agua (50,0 mL) se añadieron sucesivamente 2-metil-2-buteno (60,7 mL, 121 mmol), clorito de sodio (8,79 g, 97 mmol) y fosfato de sodio, monobásico, monohidratado (15,08 g, 109 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1,5 horas y luego se diluyó con diclorometano y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a acidificar con solución de HCl 1N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en pentano para dar ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (3 g, 94%). LC/MS (Método h) R_t = 1,91 min.; MS *m/z*: 263 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,78 (ancho, 1H), 7,70 (d, *J*= 9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = *9* Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Preparación #3. (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona

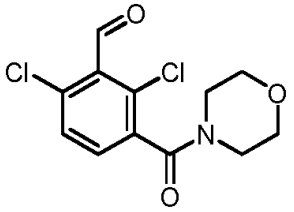


Etapa A: ácido 2,4-dicloro-3-formilbenzoico



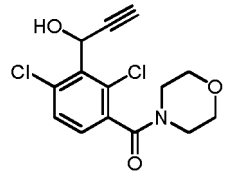
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (Preparación #1, Etapa C) (20 g, 86 mmol) en THF (240 mL) y agua (120 mL) se añadió hidróxido de litio (3.083 mg, 129 mmol) y la mezcla de reacción se a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente. La capa acuosa resultante se lavó con diclorometano y luego se acidificó con una solución de HCl 1 M a (pH = 2-3) y el compuesto se extrajo sucesivamente con diclorometano y EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2,4-dicloro-3-formilbenzoico (17,6 g, 94%). LC/MS (Método h) R_t = 1,02 min.; MS *m*/*z*: 217 $[M-H]^{-1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,88 (ancho, 1H), 10,36 (s, 1H), 7,92 (d, *J*= 9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9 Hz, 1H).

Etapa B: 2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)benzaldehído



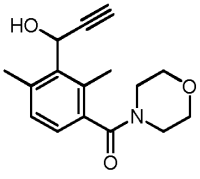
A una suspensión de ácido 2,4-dicloro-3-formilbenzoico (17,2 g, 79 mmol) en diclorometano (340 mL) se añadió HATU (32,8 g, 86 mmol) y 4-metilmorfolina (9,51 mL, 86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y luego se añadió morfolina (10,19 mL, 118 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-40% EtOAc en ciclohexano) para dar 2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)benzaldehído (23,8g, 100%) como un sólido de color blanco.
LC/MS (Método h) R_t = 1,58 min.; MS *m*/*z*: 288 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,36(s, 1H), 7,69 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=9Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

Etapa C: (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona:

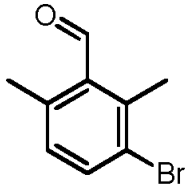


Usando un procedimiento similar a la Preparación #1, se preparó (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (14,1 g, 99%) a partir de 2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)benzaldehído (13 g, 45,1 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 1,43 min.; MS *m/z:* 314 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,55 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=9Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,09 (d d, *J*=3Hz, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,51 (d, *J*=3Hz, 1H), 3,12 (m, 2H).

Preparación #4. **(3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona**

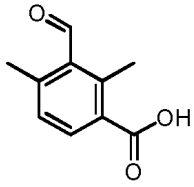


Etapa A: 3-bromo-2,6-dimetilbenzaldehído



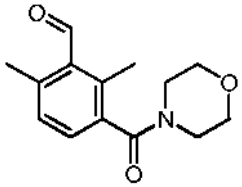
A una suspensión de tricloruro de aluminio (14,91 g, 112 mmol) en diclorometano (80 mL) se añadieron gota a gota a 0 °C 2,6-dimetilbenzaldehído (10 g, 74,5 mmol) en solución en diclorometano (80 mL) y dibromina (3,72 mL, 72,3 mmol). La mezcla se agitó 4 horas a 0 ºC. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con una solución de HCl 1N, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar 3-bromo-2,6-dimetilbenzaldehído (14,4g, 91% de rendimiento) como un aceite amarillo.
LC/MS (Método h) R_t = 2,62 min.; sin ionización. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,47 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=9Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Etapa B: ácido 3-formil-2,4-dimetilbenzoico



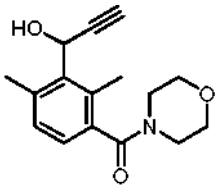
En un reactor de microondas se añadieron acetato de paladio(II) (13,70 mg, 0,061 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (17,70 mg, 0,061 mmol) y hexacarbonilo de molibdeno (354 mg, 1,342 mmol), 3-bromo-2,6-dimetilbenzaldehído (260 mg, 1,220 mmol) en solución en dimetoxietano (2 mL) y carbonato de sodio (194 mg, 1,830 mmol) en solución en agua (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó una hora a 120 °C bajo irradiación de microondas. El dimetoxietano se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con solución de HCl 1N (pH 1) y se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-formil-2,4-dimetilbenzoico (150 mg, 69%) como un polvo blanco. LC/MS (Método h) R_t = 1,50 min.; MS *m*/*z*: 177 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,06 (ancho, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=9Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Etapa C: 2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)benzaldehído



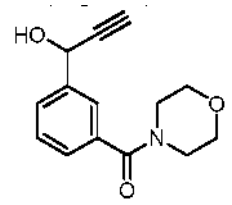
A una solución de ácido 3-formil-2,4-dimetilbenzoico (1 g, 5,61 mmol) en DMF (5 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,183 g, 7,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Morfolina (0,971 mL, 11,22 mmol) y trietilamina (1,564 mL, 11,22 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0,1-5% en diclorometano) para dar 2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil) benzaldehído (780 mg, 56%).
LC/MS (Método h) R_t = 1,46 min.; MS *m/z:* 248 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,53 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=9Hz, 1H), 3,65(m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapa D: (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona:



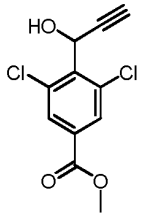
Usando un procedimiento similar a la Preparación #1, (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (680 mg, 64%) se preparó a partir de 2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)benzaldehído (953 mg, 3,85 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 1,39 min.; MS *m/z:* 274 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,06 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,41 (d, *J*=2,3Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Preparación #5. (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona:



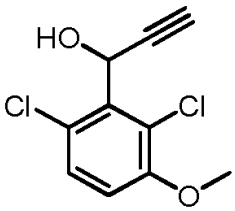
Usando un procedimiento similar a la Preparación #1, (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (2 g, 73%) se preparó a partir de 3-(morfolina-4-carbonil)benzaldehído (descrito en WO2004/058762) (2,54 g, 11,59 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 1,09 min.; MS *m/z:* 246 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO d-, 300 MHz): δ 7,62 (m, 2H), 7,47-7,34 (m, 2H), 5,47 (d, *J*=2Hz, 1H), 3,90-3,30 (m ancho, 9H), 2,67 (d, *J*=2Hz, 1H).

Preparación #6: metil 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato:



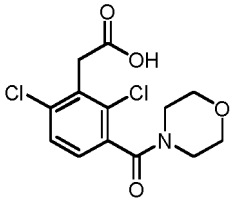
Usando un procedimiento similar a la Preparación #1, metil 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (1 g, 60%) se preparó a partir de metil 3,5-dicloro-4-formilbenzoato (descrito en WO2013/149997) (1,5 g, 6,44 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,14 min.; sin ionización ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,91 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,09 (d, *J*=2Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (d, *J*=2Hz, 1H).

Preparación #7. 1-(2,6-dicloro-3-metoxifenil)prop-2-in-1-ol:

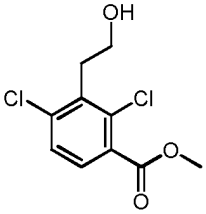


Usando un procedimiento similar a la Preparación #1, 1-(2,6-dicloro-3-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (1,68 g, 93%) se preparó a partir de 2,6-dicloro-3-metoxibenzaldehído (descrito en WO2006/049952) (1,6 g, 7,80 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 1,95 min.; sin ionización ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,42 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=9Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,05 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,41 (d, *J*=2,4Hz, 1H).

Preparación #8. Ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)acético



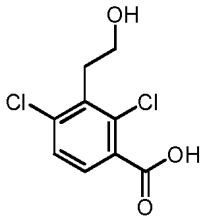
Etapa A: metil 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoato



A una solución de metil 2,4-dicloro-3-(2-oxoetil)benzoato (Preparación #2, Etapa B) (1,88 g, 7,61 mmol) en MeOH (28 mL) y se enfrió a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (0,288 g, 7,61 mmol) y mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30

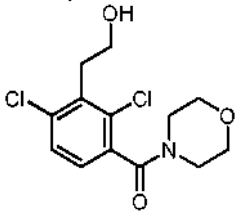
minutos. Se añadió agua y el MeOH se evaporó. La capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar metil 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoato (1,6 g, 84%). LC/MS (Método h) R_t = 1,93 min.; MS *m/z:* 249 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,61 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,92 (ancho, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,13 (t, *J*=7,8Hz, 2H)

Etapa B: ácido 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoico



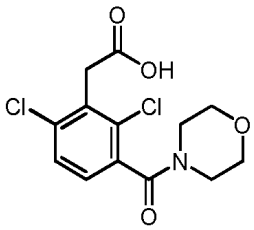
Usando un procedimiento similar a la Preparación #3, Etapa A, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoico (1,41 g, 93%) a partir de metil 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoato (1,60 g, 6,42 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 1,20 min.; MS *m/z:* 233 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,56 (ancho, 1H), 7,56 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,92 (ancho, 1H), 3,55 (t, *J*=2,7Hz, 2H), 3,12 (t, *J*=7,8Hz, 2H)

Etapa C: (2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)fenil)(morfolino)metanona



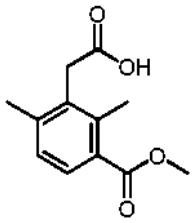
A una suspensión de ácido 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoico (1,4 g, 5,96 mmol) en diclorometano (75 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,484 g, 7,74 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,046 g, 7,74 mmol) morfolina (1,031 mL, 11,91 mmol) y trietilamina (1,660 mL, 11,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una noche. Luego se diluyó con diclorometano. Las capas se separaron y la capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-40% EtOAc en ciclohexano) para dar (2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)fenil)(morfolino)metanona (1,2 g, 66%) como un sólido de color blanco.
LC/MS (Método h) R_t = 1,41 min.; MS *m/z:* 304 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,53 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=9Hz, 1H), 4,91 (t, *J*=6Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 8H), 3,10 (m, 4H).

Etapa D: ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)acético

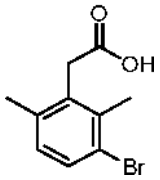


A una solución de óxido de cromo(vi) (182 mg, 1,816 mmol) en agua (325 µl) y enfriada a 0 °C se añadió ácido sulfúrico (162 µL, 3,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 10 min. Esta solución se añadió lentamente a una solución de (2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)fenil)(morfolino)metanona (325 mg, 1,068 mmol) en acetona (3898 µL) enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 15min, luego a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con una solución de HCl 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)acético (283 mg, 83%). LC/MS (Método h) R_t = 1,42 min.; MS *m/z:* 318 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,74 (ancho, 1H), 7,59 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=9Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,11 (m, 2H).

Preparación #9. Ácido 2-(3-(metoxicarbonil)-2,6-dimetilfenil)acético

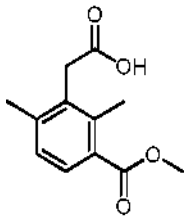


Etapa A: ácido 2-(3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético



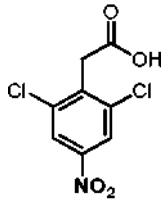
A una solución calentada (40 °C) de ácido 2-(2,6-dimetilfenil) acético (2 g, 12,18 mmol) en ácido acético (12 mL), se añadió gota a gota durante 1 hora una solución de dibromina (0,845 mL, 16,44 mmol) en ácido acético (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C por 18 horas y luego se concentró hasta la sequedad. El residuo se trituró en ciclohexano y el sólido se filtró y se lavó con ciclohexano para dar ácido 2-(3-bromo-2,6-dimetilfenil) acético (2,4 g, 71%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método h) R_t = 2,26 min.; MS *m/z:* 241 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,45 (ancho, 1H), 7,38 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

Etapa B: ácido 2-(3-(metoxicarbonil)-2,6-dimetilfenil)acético



En un vial de microondas se añadió ácido 2-(3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético (1,5 g, 6,17 mmol), *trans*-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (0,289 g, 0,309 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,358 g, 1,234 mmol) y hexacarbonilo de molibdeno (1,629 g, 6,17 mmol) en MeOH (30 mL). Se añadió gota a gota 1,8-diazabiciclo[5,4,0] undec-7-eno (2,82 g, 18,51 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego, el vial se calentó en microondas a 110 °C durante 30 minutos y a 140 °C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y descartaron. La capa de agua básica se acidificó a pH 2-3 con solución de HCl 1N y se extrajo completamente con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-(3-(metoxicarbonil)-2,6-dimetilfenil)acético (1,17 g, 79%) como un sólido verde. LC/MS (Método h) R_t = 1,86 min.; MS *m/z:* 223 $[M+H]^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,66 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,11 (d, *J*=9Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

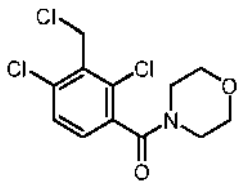
Preparación #10. Ácido 2-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)acético



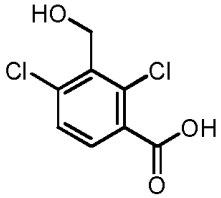
A una suspensión de malonato de dietilo (1,006 mL, 6,62 mmol) y carbonato de cesio (3,60 g, 11,04 mmol) en DMF (5 mL) calentada a 70°C se añadió 3,4,5-tricloronitrobenceno (1 g, 4,42 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C por 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de HCl 2 M y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico (7,36 mL 44,2 mmol) y se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se introdujo en agua fría y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se disolvió en dioxano (15 mL). Se añadió hidróxido de sodio (11,99 mL, 11,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió un exceso de hidróxido de sodio (11,99 mL, 11,99 mmol) y

la agitación continuó durante 24 horas. Se añadió otro exceso de hidróxido de sodio (11,99 mL, 11,99 mmol) y la agitación continuó durante 48 horas. La mezcla se diluyó con agua y se lavó dos veces con EtOAc. Las capas acuosas se acidificaron con solución de HCl 10 M (pH=2) y se extrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar ácido 2-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)acético (465 mg, 42%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método h) R_t = 1,98 min.; MS *m/z:* 497 $[2M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,96 (ancho, 1H), 8,32 (s, 2H), 4,03 (s, 2H)

Preparación #11. (2,4-dicloro-3-(clorometil)fenil)(morfolino)metanona

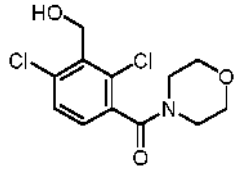


Etapa A: ácido 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoico



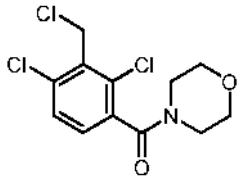
A una solución de metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (Preparación #1, Etapa B) (10 g, 33,6 mmol) en dioxano (100 mL) se añadió hidróxido de sodio (84 mL, 84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH1. El sólido de color blanco se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar ácido 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoico (5,9 g, 80%). LC/MS (Método h) R_t = 0,70 min.; MS *m/z:* 219 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,58 (ancho, 1H), 7,67 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=9Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,74 (s, 2H).

Etapa B: (2,4-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(morfolino)metanona



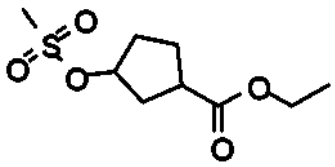
Usando un procedimiento similar a la Preparación #8, (2,4-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(morfolino)metanona (2,6 g, 41%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoico (4,8 g, 21,72 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 1,19 min.; MS *m/z*: 290 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,53 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=9Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,12 (m, 2H).

Etapa C: (2,4-dicloro-3-(clorometil)fenil)(morfolino)metanona



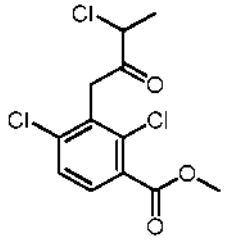
A una solución de (2,4-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(morfolino)metanona (653 mg, 2,251 mmol) en DCM (18 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,349 mL, 4,50 mmol) y trietilamina (0,627 mL, 4,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 7-60% EtOAc en DCM) para dar (2,4-dicloro-3-(clorometil)fenil)(morfolino)metanona (548 mg, 79%). LC/MS (Método h) R_t = 2,12 min.; MS *m/z:* 308 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,62 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=9Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,12 (m, 2H).

Preparación #12. etil 3-((metilsulfonil)oxi)ciclopentanocarboxilato



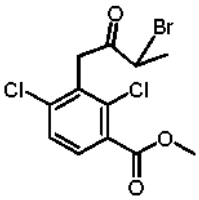
A una solución de etil 3-hidroxiciclopentanocarboxilato (0,8 g, 5,06 mmol) y trietilamina (1,762 mL, 12,64 mmol) en DCM (8 mL) y enfriada a 0 °C se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,588 mL, 7,59 mmol) en DCM (3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó para dar etil 3-((metilsulfonil)oxi)ciclopentanocarboxilato (1,1 g, 92%) como un líquido incoloro: No LC/MS. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 5,08 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,18 (m, 3H).

Preparación #13. metil 2,4-dicloro-3-(3-cloro-2-oxobutil)benzoato

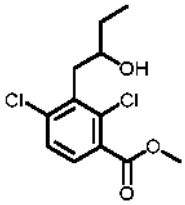


Se calentó a reflujo una suspensión de zinc (0,241 g, 3,69 mmol) en THF (1 mL) y se añadieron 1,2-dibromoetano (0,025 g, 0,134 mmol) y clorotrimetilsilano (0,015 g, 0,134 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución de metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (1 g, 3,36 mmol) (Preparación #1, Etapa B) en THF (3 mL) durante 5 minutos y la mezcla se agitó a reflujo por 2 horas. Esta solución se añadió a temperatura ambiente a una mezcla del complejo de di(cloruro de litio) cianuro de cobre (I) (3,36 mL, 3,36 mmol) y N,N-dimetilformamida (246 mg, 3,36 mmol) y la solución se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se añadió una solución de cloruro de 2-cloropropionilo (427 mg, 3,36 mmol) en tolueno (4 mL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg, 0,101 mmol). La reacción se agitó una hora a temperatura ambiente, se diluyó con 10 mL de hexano y 10 mL de EtOAc y se añadió gel de sílice sólido. La mezcla se agitó 5 minutos y el sólido se filtró y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-(3-cloro-2-oxobutil)benzoato (560 mg, 54%) como un aceite incoloro. LC/MS (Método h) R_t = 2,75 min.; MS *m/z:* 309 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,71 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=9Hz, 1H), 5,05 (q, *J*=7Hz, 1H), 4,56 (d, *J*=15Hz, 1H), 4,43 (d, *J*=15Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,63 (d, *J*=7Hz, 3H).

Preparación #14, metil 3-(3-bromo-2-oxobutil)-2,4-diclorobenzoato

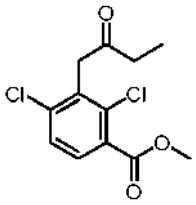


Etapa A: metil 2,4-dicloro-3-(2-hidroxibutil)benzoato



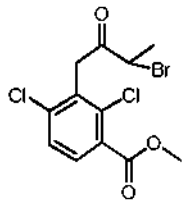
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-(2-oxoetil)benzoato (Preparación #2, Etapa B) (100 mg, 0,405 mmol) en THF (1 mL) se añadió bromuro de etilmagnesio (1 M en THF, 0,486 mL, 0,486 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de HCl 1N acuoso y la capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20% EtOAc en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-(2-hidroxibutil)benzoato (100 mg, 89%) como un aceite incoloro. LC/MS (Método h) R_t = 2,39 min.; MS *m/z:* 277 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,58 (m, 2H), 4,65 (d, *J*=6Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,89 (t, *J*=6Hz, 3H).

Etapa B: metil 2,4-dicloro-3-(2-oxobutil)benzoato



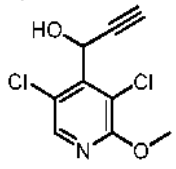
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-(2-hidroxibutil)benzoato (100 mg, 0,361 mmol) en DCM (1,5 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (0,750 mL, 0,361 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20% EtOAc en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-(2-oxobutil)benzoato (63 mg, 63%) como un aceite incoloro. LC/MS (Método h) R_t = 2,53 min.; MS *m/z:* 275 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,69 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=9Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,64 (q, *J*=7,2Hz, 2H), 0,99 (t, *J*=7,2, 3H).

Etapa C: metil 3-(3-bromo-2-oxobutil)-2,4-diclorobenzoato

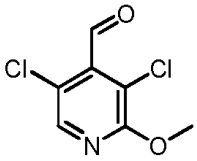


Una suspensión de bromuro cúprico (81 mg, 0,363 mmol) en cloroformo (300 µL) y EtOAc (300 mL) se calentó a reflujo. Metil 2,4-dicloro-3-(2-oxobutil)benzoato (100 mg, 0,363 mmol) en solución en cloroformo (80 µL) y EtOAc (80 µL) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 72 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20% EtOAc en ciclohexano) para dar metil 3-(3-bromo-2-oxobutil)-2,4-diclorobenzoato (105 mg, 47%) como un aceite incoloro. LC/MS (Método h) R_t = 2,82 min.; MS *m/z:* 353 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=9Hz, 1H), 5,10 (q, *J*=6,6Hz, 1H), 4,63 (d, *J*=18Hz, 1H), 4,46 (d, *J*=18Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,72 (d, *J*=6,65Hz, 3H).

Preparación #15. 1-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)prop-2-in-1-ol

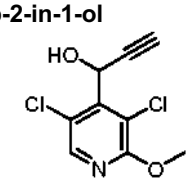


Etapa A: 3,5-dicloro-2-metoxiisonicotinaldehído



Una solución de 3,5-dicloro-2-metoxipiridina (16 g, 90 mmol) en THF (100 mL) se añadió lentamente a una solución de LDA (53,9 mL, 108 mmol) (2M en THF) a -78 °C. DMF (14 mL, 180 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a -78 °C durante aproximadamente 1h. La mezcla de reacción se vertió después en una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La porción orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 3,5-dicloro-2-metoxiisonicotinaldehído (17,54 g, 90 %). LC/MS (Tabla 1, Método d) R_t = 1,86 min.; MS *m/z:* 205, 207 $[M+H]^+$.

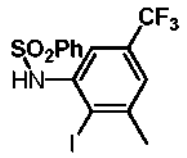
Etapa B: 1-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)prop-2-in-1-ol



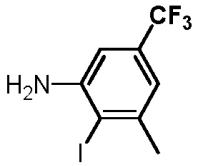
Usando un procedimiento similar a la Preparación #1, 1-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)prop-2-in-1-ol (8,74 g, 76 %) se preparó a partir de 3,5-dicloro-2-metoxiisonicotinaldehído (10 g, 48,5 mmol). LC/MS (Tabla 1, Método b) R_t = 1,90 min.; MS(M+1)= 231, 233

^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,24 (s,1H), 6,42 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,56 (s, 1H).

Preparación #16. *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida

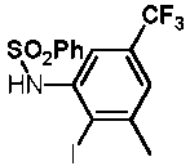


Etapa A: 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)anilina



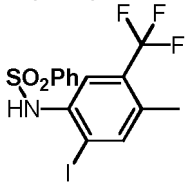
A una solución de 3-amino-5-metilbenzotrifluoruro (10 g, 57,1 mmol) en DCM (200 mL) y MeOH (50 mL) se añadió dicloroyodato de benciltrimetilamonio (39,7 g, 114 mmol) y carbonateo de calcio (14,29 g, 143 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, y la capa orgánica obtenida se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-100% en ciclohexano) para dar 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)anilina (9,1 g, 53%) como un líquido de color naranja. LC/MS (Método h) R_t = 2,83 min.; MS *m/z:* 302 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): 8 6,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Etapa B: *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida



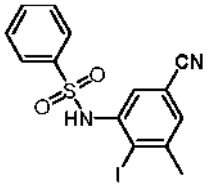
A una solución de 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)anilina (9,1 g, 30,2 mmol) en piridina (50 mL) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (7,75 mL, 60,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (66,7 mL) y se añadió hidróxido de potasio 3 N (40,3 mL, 121 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se calentó a reflujo durante dos horas, luego se diluyó con agua y se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfon-amida (13,1 g, 98%) como un sólido de color marrón. LC/MS (Método h) R_t = 2,96 min.; MS *m/z:* 440 $[M-H]^-$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,9 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,59 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

Preparación #17. *N*-(2-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida

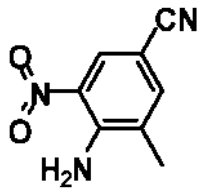


Usando un procedimiento similar a la Preparación #16 Etapa B, *N*-(2-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (3 g, 100%) se preparó a partir de 2-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)anilina (descrito en WO2006/002342) (2 g, 6,64 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,95 min.; MS *m/z:* 440 $[M-H]^-$^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Preparación #18. *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida

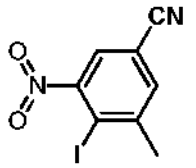


Etapa A: 4-amino-3-metil-5-nitrobenzonitrilo



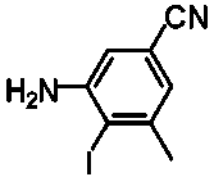
A una suspensión de 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina (25 g, 108 mmol) en DMF (300 mL) se añadió yoduro de cobre(I) (1,030 g, 5,41 mmol) y cianuro de zinc (38,1 g, 325 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se añadió tetrakis paladio (12,50 g, 10,82 mmol) y la mezcla se agitó a 100ºC durante 24 horas. Se añadió más tetrakis paladio (12,50 g, 10,82 mmol) y la mezcla se agitó a 130ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó sucesivamente con solución de $NaHCO_3$ acuoso y salmuera después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a reducir la presión saturada. El residuo se recristalizó en 600 ml de EtOH y se obtuvo 4-amino-3-metil-5-nitrobenzonitrilo (12 g, 63%) como un sólido amarillo. LC/MS (Método h) R_t = 1,77 min.; MS *m/z:* 176 $[M-H]^-$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,65 (ancho, 2H), 7,68 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

Etapa B: 4-yodo-3-metil-5-nitrobenzonitrilo



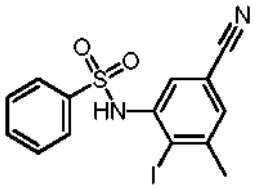
A una solución de 4-amino-3-metil-5-nitrobenzonitrilo (12 g, 67,7 mmol) en DMSO (176 mL) y enfriada a 0 °C se añadió gota a gota ácido sulfúrico (240 mL, 67,7 mmol). La temperatura se mantuvo por debajo de 10 ° C sin congelar el DMSO. Luego a la mezcla de reacción se añadió gota a gota nitrito de sodio (7,01 g, 102 mmol) en agua (25 mL) para mantener la temperatura a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora entre 0-5 °C. Se añadió gota a gota una solución de yoduro de potasio (33,7 g, 203 mmol) y yodo (12,89 g, 50,8 mmol) en agua (100 mL) manteniendo la temperatura entre 0-5 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 20% a la mezcla y el sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido se recristalizó en EtOH puro (150 mL) y todos los licores madres se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-100% en ciclohexano). Se obtuvo 4-yodo-3-metil-5-nitrobenzonitrilo (23,5 g, 70%) como un sólido amarillo.
LC/MS (Método h) R_t = 1,77 min.; sin ionización ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,69 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).

Etapa C: 3-amino-4-yodo-5-metilbenzonitrilo



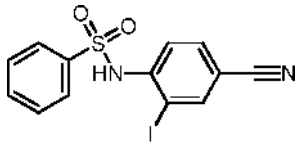
A una solución de 4-yodo-3-metil-5-nitrobenzonitrilo (3,11 g, 10,80 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió hierro (6,03 g, 108 mmol), cloruro de amonio (1,733 g, 32,4 mmol) y agua (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con EtOH y EtOAc. El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con solución acuosa de NH_4Cl 2M y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10% EtOAc en ciclohexano) para dar 3-amino-4-yodo-5-metilbenzonitrilo (2,55g, 80%) como un sólido de color marrón. LC/MS (Método h) R_t = 2,29 min.; MS *m/z:* 259 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 6,87 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,41 (ancho, 2H), 2,24 (s, 3H).

Etapa D: *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida



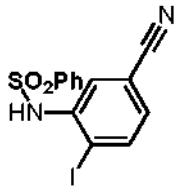
Usando un procedimiento similar a la Preparación #16 Etapa B, *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (9,43 g, 91%) como un sólido de color naranja a partir de 3-amino-4-yodo-5-metilbenzonitrilo (6,7 g, 26 mmol). LC/MS (Método k) R_t = 2,68 min.; MS *m/z:* 397 $[M-H]^-$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,72 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

Preparación #19. *N*-(4-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida



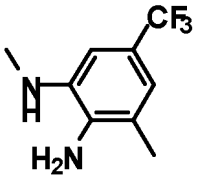
Usando un procedimiento similar a la Preparación #16 Etapa B, *N*-(4-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida (3,7 g, 100%) se obtuvo como un sólido de color naranja a partir de 4-amino-3-yodobenzonitrilo (2 g, 8,20 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,41 min.; MS m/z: 383 $[M-H]^-$
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,96 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,17 (m, 1H).

Preparación #20: *N*-(5-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida



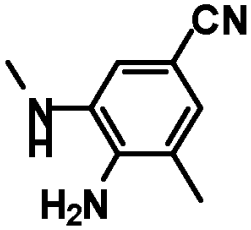
Usando un procedimiento similar a la Preparación #16 Etapa B, *N*-(5-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida (1,6 g, 51%) se obtuvo como un sólido de color naranja a partir de 3-amino-4-yodobenzonitrilo (2 g, 8,20 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,38 min.; MS m/z: 383 $[M-H]^-$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,14 (ancho, 1H), 8,05 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 3Hz, 1H).

Preparación #21: N-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

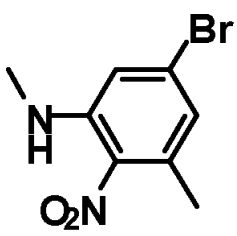


En un reactor Parr se introdujeron bajo nitrógeno, 2-bromo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (descrito en WO2009/009411) (14,5 g, 57,1 mmol) en THF (14,5 mL). Se añadieron metilamina (40% en agua) (72,5 mL, 2094 mmol) y óxido de cobre (I) (0,817 g, 5,71 mmol). El reactor se cerró bajo nitrógeno y se calentó a 110 °C, durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-40% EtOAc en ciclohexano) para dar *N*-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (2,26 g, 19%). LC/MS (Método h) R_t = 2,07 min.; MS *m/z:* 205 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 6,68 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,99 (d, *J* = 5Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,73 (d, *J* = 5Hz, 3H).

Preparación #22: 4-amino-3-metil-5-(metilamino)benzonitrilo

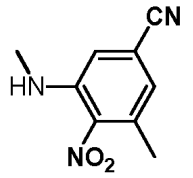


Etapa A: 5-bromo-N,3-dimetil-2-nitroanilina



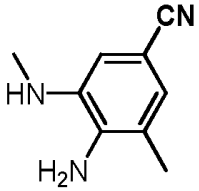
A una solución de 5-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno (5 g, 21,37 mmol) en EtOH, (50 mL) se añadió metilamina (2M en THF) (32,0 mL, 64,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 1,5 horas y durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió 0 (2 M en THF) (32,0 mL, 64,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para dar 5-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina (5,13 g, 98%) como un sólido de color naranja. LC/MS (Método h) R_t = 2,77 min.; MS *m/z:* 245 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6,86 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 2,77 (d, *J* = 3Hz, 3H), 2,28 (s, 3H)

Etapa B: 3-metil-5-(metilamino)-4-nitrobenzonitrilo



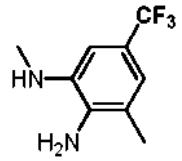
En un reactor de microondas se añadieron ferrocianuro de potasio (3006 mg, 8,16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (179 mg, 0,245 mmol), carbonato de sodio (865 mg, 8,16 mmol) y 5-bromo-N, 3-dimetil- 2-nitroanilina (2000 mg, 8,16 mmol) en NMP (15 mL). La mezcla de reacción se agitó en microondas 2 horas a 130 °C. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-25% en ciclohexano) para dar 3-metil-5-(metilamino)-4-nitrobenzonitrilo (1,21 g, 64%). LC/MS (Método h) R_t = 2,28 min.; MS *m/z:* 192 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ.7,13 (s, 1H), 7,01(s, 1H), 6,60 (q, *J* = 4,8Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 4,8Hz, 3H), 2,25 (s, 3H)

Etapa C: 4-amino-3-metil-5-(metilamino)benzonitrilo

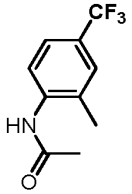


A una suspensión de 3-metil-5-(metilamino)-4-nitrobenzonitrilo (1,795 g, 9,39 mmol) en EtOAc (84 mL) y MeOH (84 mL) se añadió Pd/C (0,400 g, 1,878 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (1 bar) durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-amino-3-metil-5-(metilamino)benzonitrilo (1,51 g, 100%) como un sólido de color rojo. LC/MS (Método h) R_t = 1,40 min.; MS *m/z:* 162 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ.6,79 (s, 1H), 6,50(s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,02(m, 1H), 2,72 (d, *J* = 5,1Hz, 3H), 2,06 (s, 3H).

Preparación #23: *N*-1,3,5-trimetilbenceno-1,2-diamina

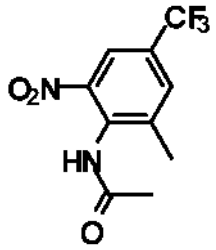


Etapa A: *N*-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



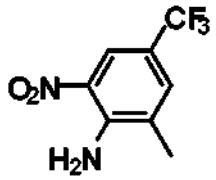
Se añadió anhídrido acético (8,08 mL, 86 mmol) a 2-metil-4-(trifluorometil)anilina (5 g, 28,5 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. El sólido formado se trituró con mortero, se puso en suspensión en agua y se neutralizó con amoníaco. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar *N*-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,91 g, 95%) como un sólido de color beige.
LC/MS (Método h) R_t = 1,99 min.; MS *m/z:* 218 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 9,45 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H)

Etapa B: *N* -(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil) acetamida



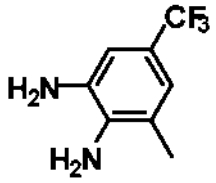
A una solución de *N*-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,9 g, 27,2 mmol) en ácido sulfúrico (20 mL, 375 mmol) a 0 °C se añadió ácido nítrico gota a gota (20 mL, 448 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar *N-(*2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil) acetamida (6,6 g, 93%). LC/MS (Método h) R_t = 2,00 min.; MS *m/z:* 263 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 10,14 (ancho, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Etapa C: 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)anilina



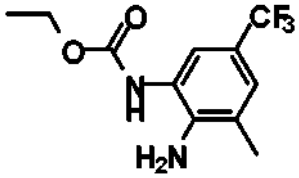
A una solución de *N*-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (2,95 g, 11,25 mmol) en MeOH (2,5 mL) y agua (1 mL) se añadió hidróxido de potasio (0,189 g, 3,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. Se vertió hielo en la mezcla de reacción y se formó un precipitado, se filtró y se lavó con agua fría. El sólido se secó al vacío para dar 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)anilina (1,65 g, 67%). LC/MS (Método h) R_t = 2,51 min.; MS *m/z:* 219 [MH]-.
^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8,16 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

Etapa D: 3-metil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina



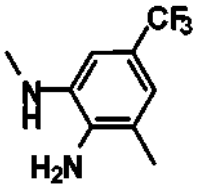
A una solución de 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)anilina (1,33 g, 6,04 mmol) en EtOH (22 mL) y agua (11 mL) se añadieron hierro (1,687 g, 30,2 mmol) y cloruro de calcio (1,341 g, 12,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM) para dar 3-metil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (862 mg, 75%). LC/MS (Método h) R_t = 1,86 min.; MS *m/z:* 191 $[M+H]^+$.
^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6,68 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,81 (m, 4H), 2,07 (s, 3H).

Etapa E: etil (2-amino-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)carbamato



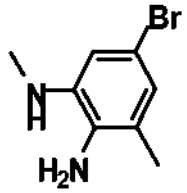
A una solución de 3-metil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (860 mg, 4,52 mmol) en DMF (9 mL) y se enfrió a 0 °C se añadió hidruro de sodio (109 mg, 4,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió cloroformiato de etilo (0,432 mL, 4,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se hidrolizó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40% de EtOAc en DCM) para dar etil (2-amino-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)carbamato (512 mg, 43%) LC/MS (Método h) R_t = 2,28 min.; MS *m/z:* 263 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,2Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,2Hz, 3H).

Etapa F: *N* -1,3,5-trimetilbenceno-1,2-diamina



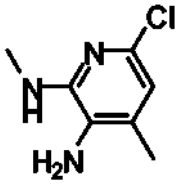
A una solución de etil (2-amino-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)carbamato (510 mg, 1,945 mmol) en THF (12 mL) enfriada a 0 °C se añadió una suspensión de $LiAlH_4$ (9,72 ml, 9,72 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se trató a temperatura ambiente con sales de Glauber durante 7 horas y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40% de EtOAc en DCM) para dar *N*1,3,5-trimetilbenceno-1,2-diamina (197 mg, 67%). LC/MS (Método h) R_t = 1,05 min.; MS *m/z:* 151 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6,16 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,67 (d, *J* = 5,1Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Preparación #24: 5-bromo-*N* -1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina

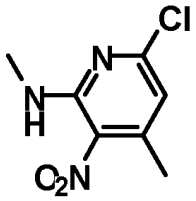


Usando un procedimiento similar a la Preparación #23, Etapa D, se preparó 5-bromo-*N*-1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (712 mg, 100%) a partir de 5-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina (Preparación #22, Etapa A) (815 mg, 3,33 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 1,93 min.; MS *m/z:* 215 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6,49 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,34 (ancho, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,8Hz, 3H), 2,03 (s, 3H).

Preparación #25: 6-cloro-*N*-2,4-dimetilpiridina-2,3-diamina

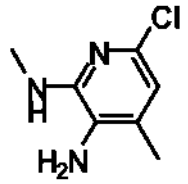


Etapa A: 6-cloro-N, 4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina



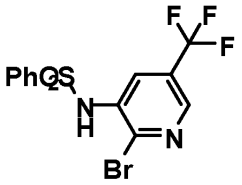
A una solución de 2,6-dicloro-4-metil-3-nitropiridina (2,2 g, 10,63 mmol) en ACN (60 mL) se añadieron trietilamina (4,44 mL, 31,9 mmol) y metilamina (2 M en THF) (6,38 mL, 12,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-30% en ciclohexano) para dar 6-cloro-*N*,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina (2,05 g, 43%) como un amarillo sólido. LC/MS (Método h) R_t = 2,45 min.; MS *m/z:* 202 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,93 (ancho, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Etapa B: 6-cloro-*N*2,4-dimetilpiridina-2,3-diamina

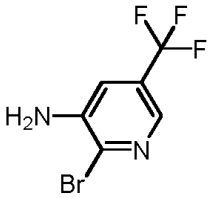


Usando un procedimiento similar al ejemplo Preparación #23, Etapa D, se preparó 6-cloro-*N*2,4-dimetilpiridina-2,3-diamina (90 mg, 51%) a partir de 6-cloro-*N*,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina (200 mg, 0,992 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 1,40 min.; MS *m/z:* 172 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 6,30 (s, 1H), 5,93 (ancho, 1H), 4,48 (ancho, 2H), 2,78 (d, *J* = 3 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H).

Preparación #26: *N*-(2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-il)bencenosulfonamida

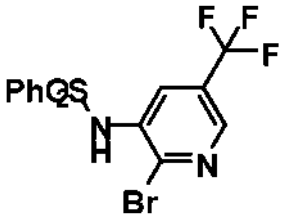


Etapa A: 2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-amina



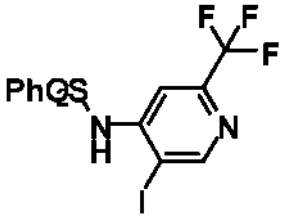
A una solución de 2-bromo-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (descrita en el documento WO2013/038381) (2,6 g, 9,59 mmol) es EtOH (40 mL) y agua (16 mL) se añadió hierro (4,02 g, 72,0 mmol) y ácido acético (3,7 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas, luego se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se diluyó con EtOAc, y la solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ se extrajo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (2,35 g, 100%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método h) R_t = 1,91 min.; MS *m/z:* 241 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7,98 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,06 (s, 2H).

Etapa B: *N*-(2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-il)bencenosulfonamida



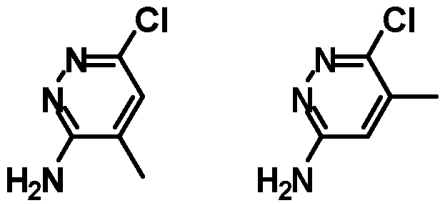
Usando un procedimiento similar a la Preparación #16, Etapa B, se preparó *N*-(2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-il)bencenosulfonamida (954 mg, 50%) a partir de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina-3-amina (1,2 g, 4,98 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 2,52 min.; MS *m/z:* 381 $[M+H]+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz,) δ 10,67 (ancho, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,59 (m, 2H).

Preparación #27: *N*-(5-yodo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida



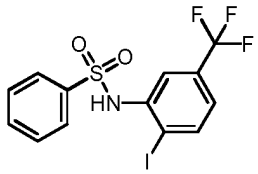
Usando un procedimiento similar a la Preparación #16, Etapa B, se preparó *N*-(5-yodo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida (13,32 g, 52%) a partir de 5-yodo-2-(trifluorometil)piridina-4-amina (descrita en WO2010/091310) (17,3 g, 60,1 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 2,57 min.; MS *m/z:* 429 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz,) δ 8,99 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,48 (s, 1H).

Preparación #28: 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina y 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina



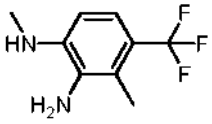
Una suspensión de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (3,38 g, 20,74 mmol) en hidróxido de amonio (55 mL, 1412 mmol) se calentó en un reactor a 130 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Apareció un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar una mezcla inseparable de 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina y 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina (relación 57/43) (2,25 g, 76%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz,) δ 7,30 (s, 1H), 6,45 (ancho, 2H), 2,08 (s, 3H) y 6,74 (s, 1H), 6,47 (ancho, 2H), 2,19 (s, 3H).

Preparación #29: *N*-(2-yodo-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida

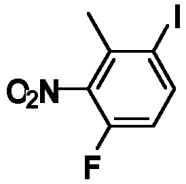


Usando un procedimiento similar a la Preparación #16, Etapa B, se preparó *N*-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida (136 g, 100%) a partir de 2-yodo-5-(trifluorometil)anilina (85 g, 296 mmol) (descrito en US20070129334).

Preparación #30: *N*1,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

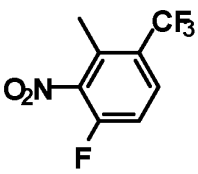


Etapa A: 1-fluoro-4-yodo-3-metil-2-nitrobenceno



A una solución de 3-fluoro-2-nitrotolueno (1 g, 6,45 mmol) en ácido trifluorometanosulfónico (2,83 mL, 32,2 mmol) y enfriado a 0 °C se añadió en porciones *N*-yodosuccinimida (1,740 g, 7,74 mmol) y la mezcla se mezcló agitado a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10%, después con salmuera y se concentró para dar 1-fluoro-4-yodo-3-metil-2-nitrobenceno como un sólido de color beige (1,86 g, 74%).
LC/MS (Método i) R_t = 2,28 min.; sin ionización ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,16 (dd, *J* = 6 Hz, 9Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 2,39 ppm (s, 3H).

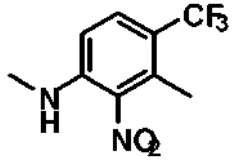
Etapa B: 1-fluoro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno



A una suspensión de 1-fluoro-4-yodo-3-metil-2-nitrobenceno (2,39 g, 8,50 mmol), yoduro de cobre(I) (2,430 g, 12,76 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (4,41 mL, 25,5 mmol) en DMF (8 mL) se añadió metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (3,25 mL, 25,5 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 1-fluoro-3-metil-2-nitro-4-

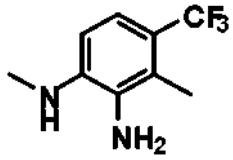
(trifluorometil)benceno (2,37 g, 62%). LC/MS (Método i) R_t = 2,25 min.; sin ionización ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,09 (dd, *J* = 6 Hz, 9Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H).

Etapa C: *N*,3-dimetil-2-nitro-4-(trifluorometil)anilina



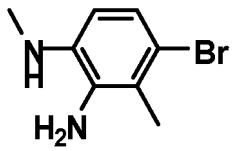
A una solución de 1-fluoro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (2,3 g, 10,31 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió metilamina (15,46 mL, 30,9 mmol) (2M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5% en ciclohexano) para dar *N*,3-dimetil-2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 43%) como un sólido de color amarillo. LC/MS (Método i) R_t = 2,29 min.; MS *m/z:* 235 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,63 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,59 (ancho, 1H), 2,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,24 (m, 3H).

Etapa D: *N*1,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

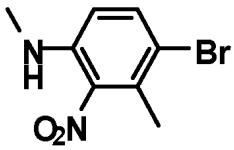


A una suspensión de *N*,3-dimetil-2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 4,27 mmol) en EtOH (48 mL) se añadió hierro (2,385 g, 42,7 mmol), cloruro de amonio (0,685 g, 12,81 mmol) y agua (16 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NH_4Cl 2M y salmuera; luego la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar *N*1,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina como un sólido de color amarillo (884 mg, 77%). LC/MS (Método i) R_t = 1,96 min.; MS *m/z:* 205 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (d ancho, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 2,12 ppm (m, 3H)

Preparación #31: 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina

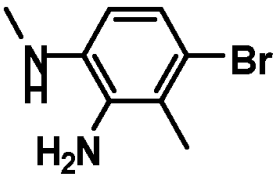


Etapa A: 4-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina



Usando un procedimiento similar a la Preparación #30 Etapa C, se preparó 4-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina (428 mg, 82%) a partir de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno (0,5 g, 2,14 mmol). LC/MS (Método h) Rt = 2,73 min.; MS *m/z:* 245 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz)δ 7,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,23 (m, 1H), 2,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H).

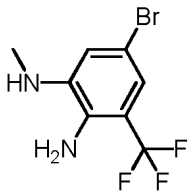
Etapa B: 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina



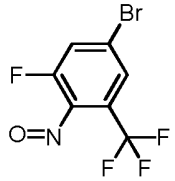
Usando un procedimiento similar a la Preparación #30 Etapa D, se preparó 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (360 mg, 82%) a partir de 4-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina (425 mg, 1,73 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 1,73 min.; MS

m/*z:* 215 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,73 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,21 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,60 (ancho, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Preparación #32: 5-bromo-*N*1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina



Etapa A: 5-bromo-1-cloro-2-nitroso-3-(trifluorometil)benceno



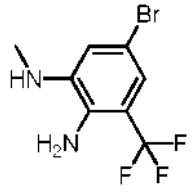
A una solución de 4-bromo-2-cloro-6-(trifluorometil)anilina (1,396 mL, 9,00 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 mL) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (4,66 g, 27,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a 50 °C durante la noche. Se añadió DCM y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de tiosulfato de amonio y una solución saturada de bicarbonato de sodio, y luego la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc del 5% al 20% en ciclohexano) para dar 5-bromo-1-cloro-2-nitroso-3-(trifluorometil)benceno como un sólido de color beige (1,89 g, 69%). LC/MS (Método h) R_t = 2,98 min.; no ionization
^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,48 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H).

Etapa B: 5-bromo-*N*-*metil*-2-nitroso-3-(trifluorometil)anilina



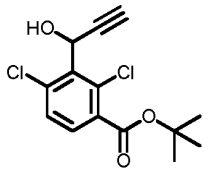
A una solución de 5-bromo-1-cloro-2-nitroso-3-(trifluorometil)benceno (2,7 g, 9,36 mmol) en THF (25 mL) se añadió metilamina (10,30 mL, 20,59 mmol) (2M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-*N*-metil-2-nitroso-3-(trifluorometil)anilina como un líquido de color marrón (2,65 g, 89%).
LC/MS (Método h) R_t = 2,60 min.; MS *m*/*z:* 283 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,56 (ancho, 1H), 7,69 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 2,92 (d, *J*=5,3 Hz, 3H).

Etapa C: 5-bromo-*N*1-metil-3-(triftuorometil)benceno-1,2-diamina

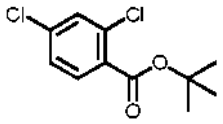


Usando un procedimiento similar a la Preparación #23 Etapa D, se preparó 5-bromo-*N*1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (1,33 g, 51%) a partir de 5-bromo-*N*-metil-2-nitroso-3-(trifluorometil)anilina (2,65 g, 9,36 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,67 min.; MS *m*/*z:* 269 $[M+H]^+$.
^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,77 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,73 (d, *J*=4,8 Hz, 3H).

Preparación #33: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato

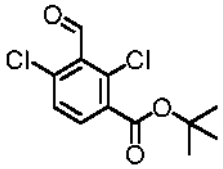


Etapa A: 2,4-diclorobenzoato de *terc*-butilo



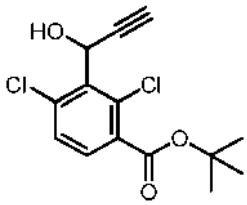
A una solución de ácido 2,4-diclorobenzoico (13,15 g, 68,8 mmol) en THF (68,5 mL) se añadió dicarbonato de *di-terc*-butilo (15,98 mL, 68,8 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (0,841 g, 6,88 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 24 horas y luego se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-10% en ciclohexano) para dar *terc*-butil 2,4-diclorobenzoato (13,1 g, 72%) como un aceite incoloro. LC/MS (Método i) R_t = 2,60 min.; MS *m/z:* 247 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,75 (m, 2H), 7,53 (dd, *J*=8,3, 2,1 Hz, 1H), 1,55 ppm (s, 9H).

Etapa B: *terc*- butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato



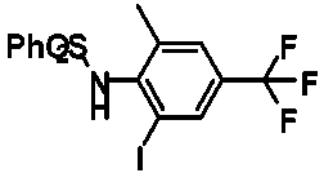
A una solución de *terc*-butil 2,4-diclorobenzoato (13,1 g, 53,0 mmol) en THF (130 mL) y enfriada a -78 °C, se añadió gota a gota durante 10 minutos diisopropilamida de litio (31,8 mL, 63,6 mmol) diluida en THF (25 mL) y ya enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a -75 °C, luego se añadió DMF (12,31 mL, 159 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos entre -65 °C y -75 °C. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (6 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico y solución de HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-10% en ciclohexano) para dar *terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (10,6 g, 71%) como un aceite amarillo.
LC/MS (Método h) R_t = 2,88 min.; MS *m/z:* 275 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,34 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H).

Etapa C: *terc*- butil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato

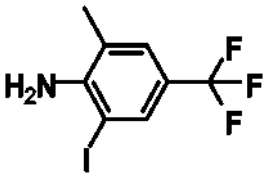


Usando un procedimiento similar a la Preparación #1 Etapa D, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (4 g, 100%) se preparó a partir *de terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (3,39 g, 12,3 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,14 min.; MS *m/z:* 301 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,56 (s, 2H), 6,26 (d, *J=5,0* Hz, 1H), 6,10 (dd, d, *J*=5,0 Hz y 2,3 Hz, 1H), 3,51 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

Preparación #34: *N*-(2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida

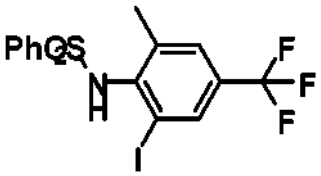


Etapa A: 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina



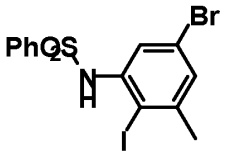
A una solución de 2-metil-4-(trifluorometil)anilina (3,5 g, 19,98 mmol) en EtOH (80 mL) se añadió yodo (5,07 g, 19,98 mmol) y sulfato de plata (6,23 g, 19,98 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10%. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina como una resina de color naranja (6,3 g, 90%). LC/MS (Método i) R_t = 2,32 min.; MS *m/z:* 302 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,20 (s, 3H)

Etapa B: *N*-(2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida

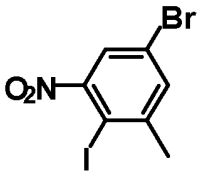


Usando un procedimiento similar a la Preparación #16 Etapa B, se preparó *N*-(2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (2,73 g, 32%) a partir de 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (5,8 g, 19,3 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,35 min.; MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,03 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 6H), 2,04 (s, 3H).

Preparación #35: *N*-(5-bromo-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida

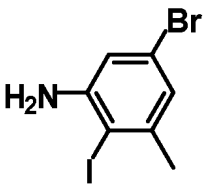


Etapa A: 5-bromo-2-yodo-1-metil-3-nitrobenceno



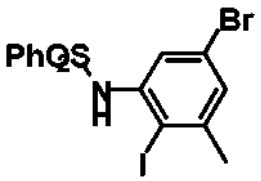
A una solución de 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina (250 mg, 1,082 mmol) en cloroformo (1,6 mL) se añadió nitrito de isoamilo (190 mg, 1,623 mmol) y yodo (549 mg, 2,164 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 50%. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-2-yodo-1-metil-3-nitrobenceno (350 mg, 30%) como una resina marrón. Se usó cruda en la siguiente etapa. LC/MS (Método h) R_t = 2,90 min.; sin ionización

Etapa B: 5-bromo-2-yodo-3-metilanilina



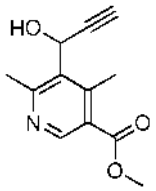
Usando un procedimiento similar a la Preparación #23 Etapa D, se preparó 5-bromo-2-yodo-3-metilanilina (1,6 g, 56%) a partir de 5-bromo-2-yodo-1-metil-3-nitrobenceno (7,25 g 8,69 mmol). Se usó crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método h) R_t = 2,74 min.; MS *m/z:* 312 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,76 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

Etapa C: *N*-(5-bromo-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida

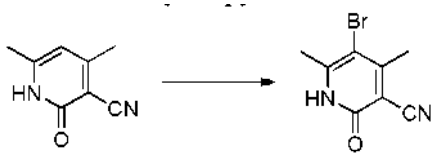


Usando un procedimiento similar a la Preparación #16 Etapa B, se preparó *N*-(5-bromo-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (2,21 g, 95%) a partir de 5-bromo-2-yodo-3-metilanilina (1,6 g, 5,13 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,94 min.; MS *m/z:* 450 $[M-H]^-$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,95 (s, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

Preparación #36: Preparación de metil 5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-4,6-dimetilnicotinato

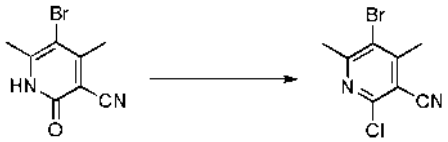


Etapa A: 5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihdropiridina-3-carbonitrilo



A una solución de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (35 g, 236 mmol) en ácido acético (200 mL) se añadió bromo (41,5 g, 260 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad a presión reducida. La resina resultante precipitó en EtOH acuoso para obtener *5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo* (70 g, 95%). LCMS (Tabla 1, Método c) RT= 1,63 min.; MS m/z = 226, 228 (M+H).

Etapa B: 5-bromo-2-cloro-4,6-dimetilnicotinonitrilo



A una solución de 5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (14 g, 61,7 mmol) en $POCl_3$ (10 mL) se añadió pentaclorofosforano (12,84 g, 61,7 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 8 h. El $POCl_3$ se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre DCM (100 mL) y NaOH acuoso al 5% (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío.* El residuo resultante se disolvió en $POCl_3$ (20 mL) y se trató con pentaclorofosforano (13 g, 62,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 12 h. El $POCl_3$ se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre DCM (100 mL) y NaOH acuoso al 5% (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar *5-bromo-2-cloro-4,6-dimetilnicotinonitrilo* (12 g, 79%). LCMS (Tabla 1, Método d) RT = 2,12 min.; MS m/z = 246, 248 (M+H).

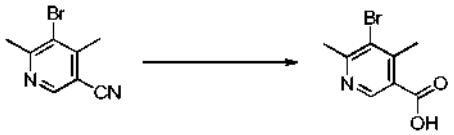
Etapa C: 5-bromo-4,6-dimetilnicotinonitrilo



A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4,6-dimetilnicotinonitrilo (10 g, 40,7 mmol) y fósforo rojo (12,62 g, 407 mmol) se añadió HI (44,7 mL, 489 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (500 mL) y Na_2SO_3 (10 g). Los sólidos se filtraron y el filtrado restante se concentró *al vacío.* El sólido resultante se extrajo con MeOH, luego se concentró a

presión reducida para proporcionar *5-bromo-4,6-dimetilnicotinonitrilo* (7 g, 44,0%). LCMS (Tabla 1, Método f) RT = 1,63 min.; MS m/z = 211, 213 (M+H).

Etapa D: ácido 5-bromo-4,6-dimetilnicotínico



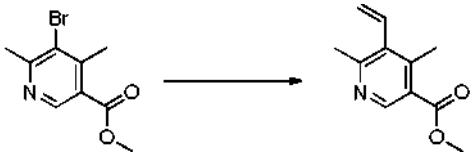
A una mezcla de 5-bromo-4,6-dimetilnicotinonitrilo (10 g, 47,4 mmol) en agua (20 mL) se añadió KOH (26,6 g, 47,4 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de HCl concentrado. El sólido resultante se filtró para proporcionar *ácido 5-bromo-4,6-dimetilnicotínico* (9 g, 79%). LCMS (Tabla 1, Método e) RT = 1,61 min.; MS m/z = 232, 233 (M+H).

Etapa E: metil 5-bromo-4,6-dimetilnicotinato



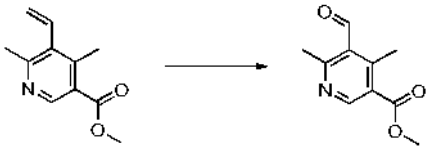
A una solución de ácido 5-bromo-4,6-dimetilnicoínico (10 g, 43,5 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (5,17 g, 43,5 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C. Después de aproximadamente 12 h, la mezcla de reacción se concentró *al vacío.* El residuo resultante se diluyó con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *5-bromo-4,6-dimetinicotinato* (9,6 g, 81%). LCMS (Tabla 1, Método e) RT = 1,99 min.; MS m/z = 245, 246 (M+H).

Etapa F: metil 4,6-dimetil-5-vinilnicotinato



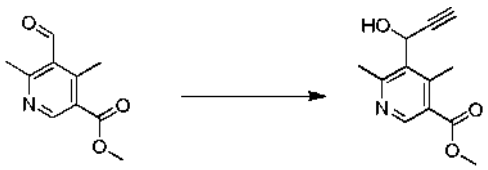
Metil 5-bromo-4,6-dimetilnicotinato (15 g, 61,5 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (14,2 g, 92 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (7,1 g, 6,1 mmol), y KF (5,4 g, 92 mmol) se combinaron en DMF (20 mL). La mezcla se calentó a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró *al vacío.* El residuo restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10:1 éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar *metil 4,6-dimetil-5-vinilnicotinato* (9 g, 56%). LC/MS (Tabla 1, Método e) RT = 1,23 min.; MS m/z = 192 (M+H).

Etapa G: metil 5-formil-4,6-dimetilnicotinato



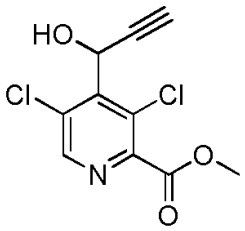
A una solución de metil 4,6-dimetil-5-vinilnicotinato (12 g, 62,8 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (8 mL, 69 mmol) en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano:agua (50,0 mL) se añadió OsO_4 (12 mL, 0,94 mmol, 0,08 M en *t-BuOH)* y peryodato de sodio (40 g, 188 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 36 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se lavó con solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío.* El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5:1 a 2:1 éter de petróleo: EtOAc) para proporcionar *metil 5 formil-4,6-dimetilnicotinato* (8 g, 59%). LCMS (Tabla 1, Método d) RT = 1,55 min.; MS m/z = 194 (M+H).

Etapa H: metil 5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-4,6-dimetilnicotinato

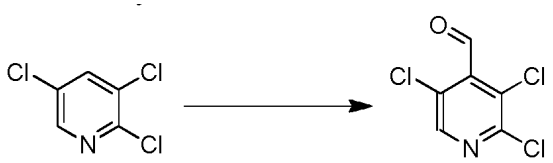


A una solución de metil 5-formil-4,6-dimetilnicotinato (8 g, 37,3 mmol) en THF anhidro (100 mL) a aproximadamente 0 °C se añadió bromuro de etinilmagnesio (82 mL, 41 mmol). La reacción resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío.* El material crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2:1 hexanos:EtOAc) para proporcionar *metil 5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-4,6-dimetilnicotinato* (6 g, 73%). LCMS (Tabla 1, Método c) RT = 1,73 min.; MS m/z = 220 (M+H).

Preparación #37: etil 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il) picolinato

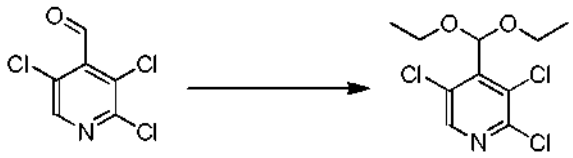


Etapa A: 2,3,5-tricloroisonicotinaldehído



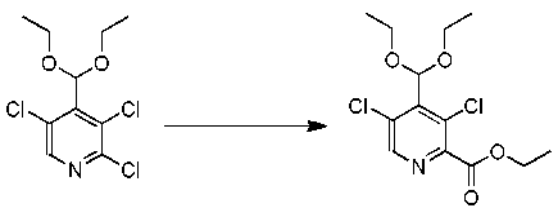
A una solución de LDA (99 mL, 197 mmol) en THF (100 mL), se añadió una solución de 2,3,5-tricloropiridina (30 g, 164 mmol) en THF (200 mL) a aproximadamente -78 °C. La reacción resultante se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 1 h. Se añadió cuidadosamente formiato de metilo (20 mL, 329 mmol) a la reacción, luego la mezcla se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, anhidro, se filtraron a través de un embudo de vidrio sinterizado, y se concentraron a presión reducida para dar *2,3,5-tricloroisonicotinaldehído* (26,2 g, 53% 70% de pureza). LCMS (Tabla 1, Método c) RT = 1,83 min.; MS m/z = 209, 211 (M+H).

Etapa B: 2,3,5-tricloro-4-(dietoximetil) piridina



Una mezcla de 2,3,5-tricloroisonicotinaldehído (26,2 g, 87 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (18,23 g, 96 mmol), $MgSO_4$ (11,54 g, 96 mmol) y ortoformiato de trietilo (21,77 mL, 131 mmol) en DCE (300 mL) se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 5 h. La solución se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *2,3,5-tricloro-4-(dietoximetil)piridina* (20,67 g, 75%). LCMS (Tabla 1, Método d) RT = 2,12 min.; MS m/z = 284, 286 (M+H).

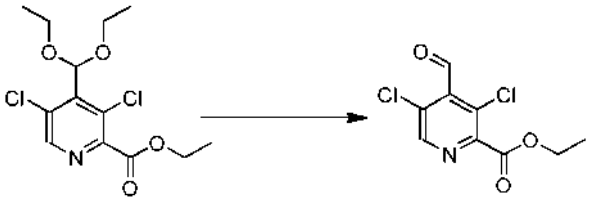
Etapa C: etil 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)picolinato



Una solución de 2,3,5-tricloro-4-(dietoximetil)piridina (20 g, 70,3 mmol). $PdCl_2(PPh_3)_2$ (4,93 g, 7,03 mmol), y TEA (29 mL, 211 mmol) en EtOH (200 mL) se trató con CO a una presión de 30 bares y se calentó a aproximadamente 100 °C en tubo

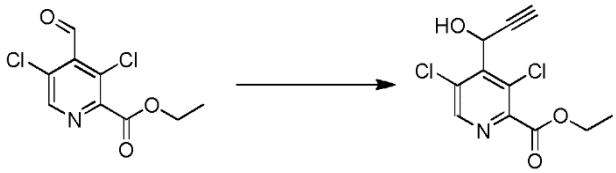
sellado durante aproximadamente 24 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5%/heptanos para dar *etil 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)picolinato* (14 g, 61,8%). LCMS (Tabla 1, Método d) RT = 2,02 min.; MS m/z = 322, 324 (M+H).

Etapa D: etil 3,5-dicloro-4-formilpicolinato



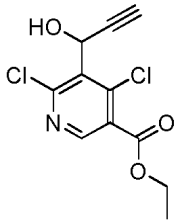
Un matraz de fondo redondo se cargó con una mezcla de etil 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)picolinato (14 g, 43,5 mmol) y HCl (100 mL, 3291 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH ac. 1N (3 x 50 mL). La porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró a través de embudo de vidrio sinterizado y se concentró a presión reducida para dar *etil 3,5-dicloro-4-formilpicolinato* (10 g, 93%). LCMS (Tabla 1, Método d) RT = 1,92 min.; MS m/z = 247, 249 (M+H).

Etapa E: etil 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)picolinato

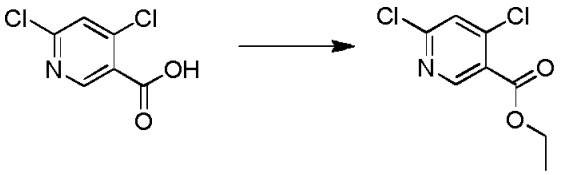


A una solución de etil 3,5-dicloro-4-formilpicolinato (9,6 g, 32,9 mmol) en THF anhidro (100 mL) a aproximadamente 0 °C se añadió bromuro de etinil magnesio (72 mL, 36,2 mmol). La reacción resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío.* El material crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10% EtOAc/heptanos) para *proporcionar etil 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2in-1il)picolinato* (7,9 g, 88%). LC/MS (Tabla 1, Método d) RT = 1,65 min.; MS m/z = 274, 276 (M+H).

Preparación #38: Preparación de etil 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato

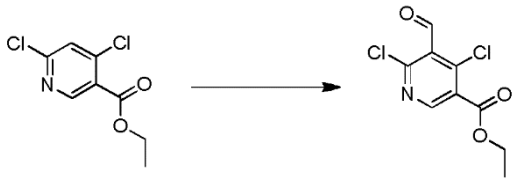


Etapa A: etil 4,6-dicloronicotinato



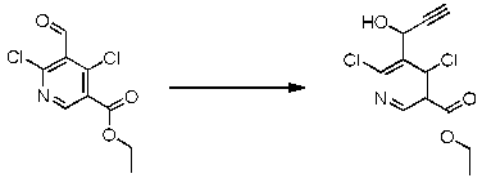
Una mezcla de ácido 4,6-dicloronicotínico (20 g, 104 mmol) en DCM (200 mL) se enfrió a 0 °C antes de la adición de DMF (0,807 mL, 10,42 mmol) y cloruro de oxalilo (10,94 mL, 125 mmol). La reacción resultante se agitó a aproximadamente 0 °C-25 °C. Después de aproximadamente 2 h, se añadió lentamente EtOH (48,7 mL, 833 mmol) y se agitó a aproximadamente 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 mL) y la solución resultante se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 50 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar *etil 4,6-dicloronicotinato* (18 g. 79%): LC/MS (Tabla 1, Método d) Rt = 1,91 min.; MS m/z = 220 (M+H).

Etapa B: etil 4,6-dicloro-5-formilnicotinato



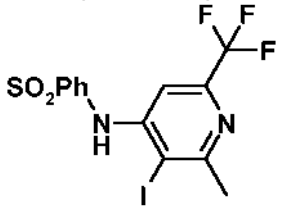
A un matraz que contenía LDA (27,3 mL, 54,5 mmol) en THF (100 mL) se añadió una solución de etil 4,6-dicloronicotinato (10 g, 45,4 mmol) en THF (200 mL) de modo que la temperatura interna se mantuvo a aproximadamente -78 °C. Después de aproximadamente 30 minutos, se añadió formiato de metilo (5,57 mL, 91 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió después en Na_2SO_4 acuoso saturado, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20:1 hexanos:EtOAc) para proporcionar *etil 4,6-dicloro-5formilnicotinato* (5,19 g, 46%). LCMS (Tabla 1, Método c) RT = 1,95 min.; MS m/z = 248 (M+H).

Etapa C: etil 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato

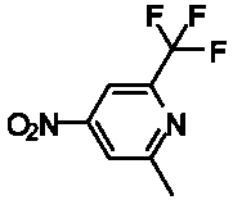


A una solución de etil 4,6-dicloro-5-formilnicotinato (12,9 g, 52,0 mmol) en THF anhidro (120 mL) a aproximadamente 0 °C se añadió bromuro de etinilmagnesio (114 mL, 57,2 mmol). La reacción resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10:1 hexanos/EtOAc) para proporcionar *etil 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato* (11,1 g, 78%). LCMS (Tabla 1, Método d) R_t= 1,70 min.; MS m/z = 274 (M+H).

Preparación #39: *N*-(3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida

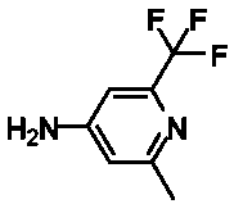


Etapa A: 2-metil-4-nitro-6-(trifluorometil)piridina



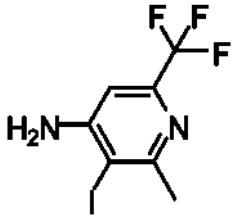
A una solución de 2-bromo-6-metil-4-nitropiridina (WO2013/059587) (1,84 g, 8,48 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,938 g, 10,17 mmol) en NMP (15,73 mL) se añadió metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (3,24 mL, 25,4 mmol) y la reacción se irradió en microondas a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-metil-4-nitro-6-(trifluorometil)piridina (1,48 g, 80%). LC/MS (Método h) R_t = 2,16 min; sin ionización ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,41 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H)

Etapa B: 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina



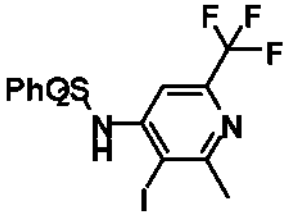
Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación #18, Etapa C, se preparó metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (409 mg, 42%) a partir de 2-metil-4-nitro-6-(trifluorometil)piridina (1,05 g, 5,09 mmol). LC/MS (Método k) R_t = 2,15 min.; MS *m/z:* 177 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,73 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 6,49 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

Etapa C: 3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina



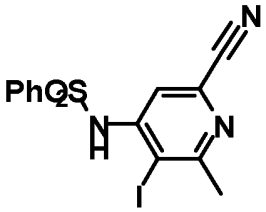
A una solución de 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (405 mg, 2,299 mmol) en EtOH (8 mL) se añadió sulfato de plata (717 mg, 2,299 mmol) y yodo (584 mg, 2,299 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-40% en ciclohexano) para dar 3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (608 mg, 88%) como un sólido amorfo. LC/MS (Método i) R_t = 1,78 min.; MS *m/z:* 303 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,86 (s, 1H), 6,63 (ancho, 2H), 2,59 (s, 3H).

Etapa D: *N*-(3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida

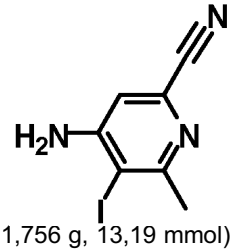


Usando un procedimiento similar a la Preparación #16 Etapa B, se preparó *N*-(3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida (414 mg, 33%) a partir de 3-yodo-2- metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (740 mg, 2,45 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,24 min.; MS *m/z:* 443 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,90 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

Preparación #40: *N*-(6-ciano-3-yodo-2-metilpiridin-4-il)bencenosulfonamida

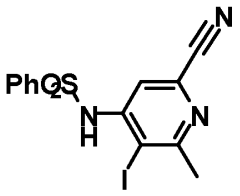


Etapa A: 4-amino-5-yodo-6-metilpicolinonitrilo



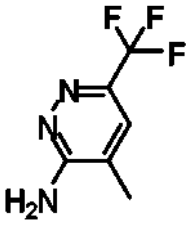
A una solución de 4-amino-6-metilpicolinonitrilo (1,756 g, 13,19 mmol) (descrito en WO2005/030213) en ACN (44,0 mL) se añadió *N*-yodosuccinimida (3,26 g, 14,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se hidrolizó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-60% en ciclohexano) para dar 4-amino-5-yodo-6-metilpicolinonitrilo (1,18 g, 34%) como un sólido de color marrón. LC/MS (Método h) R_t = 1,55 min.; MS *m/z:* 260 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 6,88 (s, 1H), 6,66 (ancho, 2H), 2,55 (s, 3H)

Etapa B: *N*-(6-ciano-3-yodo-2-metilpiridin-4-il)bencenosulfonamida

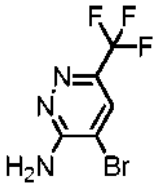


Usando un procedimiento similar a la Preparación #16, Etapa B, se preparó *N*-(6-ciano-3-yodo-2-metilpiridin-4-il)bencenosulfonamida (400 mg, 23%) a partir de 4-amino-5-yodo-6-metilpicolinonitrilo (1,15 g, 4,44 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa.
LC/MS (Método h) R_t = 2,28 min.; MS *m/z:* 400 $[M+H]^+$.

Preparación #41: 4-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina

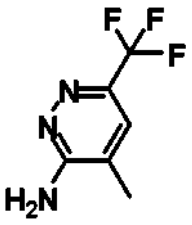


Etapa A: 4-bromo-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina



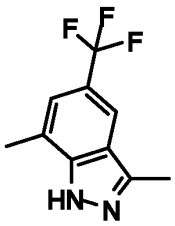
A una solución de 6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (730 mg, 4,48 mmol) y bicarbonato de sodio (752 mg, 8,95 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió bromo (0,231 mL, 4,48 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se hidroliza con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$. El MeOH se evaporó y la solución resultante se diluyó con EtOAc y las dos fases se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 7-60% en ciclohexano) para dar 4-bromo-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (513 mg, 47%) como un sólido de color beige. LC/MS (Método i) R_t = 1,33 min.; MS *m/z:* 242 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,55 (ancho, 2H).

Etapa B: 4-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina

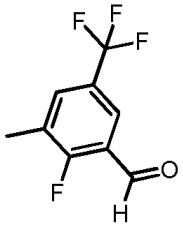


A una solución de 4-bromo-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (460 mg, 1,901 mmol), tris (dibencilideneacetona) dipaladio(0) (17,41 mg, 0,019 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)- 2',4',6'-triisopropilbifenilo (36,2 mg, 0,076 mmol) y fosfato de potasio tribásico (807 mg, 3,80 mmol) en 1,4-dioxano (3,7 mL) se añadió trimetilboroxina (0,398 mL, 2,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche, después se diluyó con H_2O. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc y la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El mismo procedimiento se realizó tres veces con el residuo obtenido para aumentar la conversión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 7-60% en ciclohexano) para dar 4-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (318 mg, 94%) como un sólido de color beige. LC/MS (Método i) R_t = 0,88 min.; MS *m/z:* 178 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,54 (s, 1H), 6,94 (br. s., 2H), 2,09 (s, 3H)

Preparación #42: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol

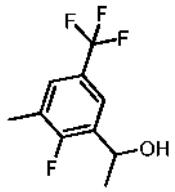


Etapa A: 2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído



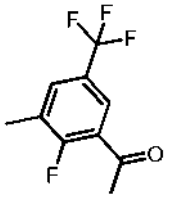
A una solución de 4-fluoro-3-metilbenzotrifluoruro (1,5 g, 8,42 mmol) en THF (11 mL) y enfriado a -78 °C se añadió butil litio (5,42 mL, 8,67 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C, luego se añadió gota a gota una solución de DMF (0,724 mL, 9,35 mmol) en THF (3 mL). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y luego se calentó a 0 °C. Se añadió una solución al 10% de ácido cítrico a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído (2 g, 100%) como un líquido incoloro. LC/MS (Método h) R_t = 2,52 min.; sin ionización ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,23 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 2,39 ppm (m, 3H)

Etapa B: 1-(2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanol



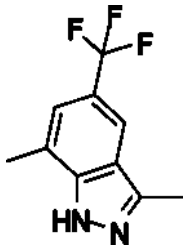
A una solución de 2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído (2 g, 9,70 mmol) en THF (42 mL) y enfriada a -50 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3,88 mL, 11,64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 1-(2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanol (1,21 g, 41%) como un líquido incoloro: LC/MS (Método h) R_t = 2,42 min.; MS *m/z:* 281 $[M-H]^-$ +CH_3COOH
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 5,53 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,30 (d, *J*=2,3 Hz, 3H), 1,34 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

Etapa C: 1-(2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etenona



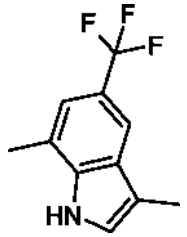
Usando un procedimiento similar a la Preparación #14 Etapa B, se preparó 1-(2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanona (854 mg, 75%) a partir de 1-(2-fluoro-3-metilo -5-(trifluorometil)fenil)etanol (1,1 g, 4,95 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,63 min.; sin ionización
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 2,63 (d, *J*=4,3 Hz, 3H), 2,37 (d, *J*=2,5 Hz, 3H).

Etapa D: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol

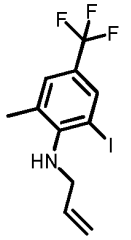


A una solución de 1-(2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanona (200 mg, 0,908 mmol) en etano-1,2-diol (700 µl, 12,55 mmol) se añadió hidrato de hidrazina (53,0 µL, 1,090 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió más hidrato de hidrazina (53,0 µL, 1,090 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. El calentamiento se aumentó a 170 °C y continuó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente: el indazol final precipitó. Se diluyó con agua, se filtró; y se enjuagó con agua y se secó a 50 °C al vacío para dar 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (130 mg, 61%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 1,99 min.; MS *m/z:* 215 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,14 (ancho, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Preparación #43: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol

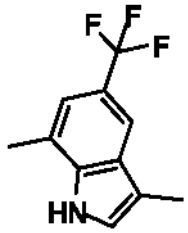


Etapa A: *N*-alil-2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina



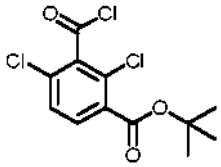
A una solución de 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (Preparación #34, Etapa A) (11,1 g, 36,9 mmol) en tolueno (56 mL) se añadió carbonato de potasio (7,64 g, 55,3 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1,189 g, 3,69 mmol), hidróxido de potasio (2,276 g, 40,6 mmol) y bromuro de alilo (5,80 g, 47,9 mmol) La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas. Luego se añadieron más carbonato de potasio (0,8 eq), bromuro de tetrabutilamonio (0,05 eq), hidróxido de potasio (0,5 eq) y bromuro de alilo (0,6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas. Luego se añadieron más carbonato de potasio (0,8 eq), bromuro de tetrabutilamonio (0,05 eq), hidróxido de potasio (0,5 eq) y bromuro de alilo (0,6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas. Luego se añadieron más carbonato de potasio (0,8 eq), bromuro de tetrabutilamonio (0,05 eq), hidróxido de potasio (0,5 eq) y bromuro de alilo (0,6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C. Se diluyó con agua y se acidificó con una solución de HCl 5N hasta pH = 3-4. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-30% en ciclohexano) y luego (eluyendo con EtOAc al 5-10% en ciclohexano) para dar *N*-alil-2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (7,25 g, 57%) como un aceite de color naranja. LC/MS (Método i) R_t = 2,69 min.; MS *m/z:* 342 $[M+H]^{+1}$H NMR (CLOROFORMO-d, 300MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,96 (dd, *J* = 17,2, 10,2 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 17,2, 1,4 Hz, 1,4H, 1H), 5,16 (dd, *J* = 10,2, 1,4 Hz, 1H), 3,84 (ancho, 1H), 3,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H),

Etapa B: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)- 1*H*-indol

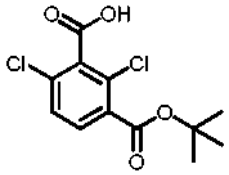


A una solución de *N*-alil-2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 2,93 mmol) en ACN (5 mL) se añadió acetato de paladio(II) (0,013 g, 0,059 mmol) y tri-o-tolilfosfina (0,036 g, 0,117 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se añadió trietilamina (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 15 horas. Se añadió más acetato de paladio (II) (0,05 eq) y tri-o-tolilfosfina (0,1 eq) y la agitación continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió EtOAc al residuo y el precipitado obtenido se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-15% de EtOAc en ciclohexano) para dar 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (460 mg, 68%) como un aceite de color naranja. LC/MS (Método i) R_t = 2,32 min.; MS *m/z:* 214 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,18 (ancho, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)

Preparación #44: *terc*- butil 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato

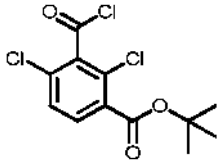


Etapa A: ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-diclorobenzoico



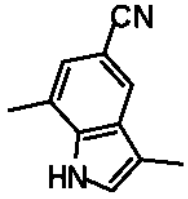
A una solución de *terc* -butil 2,4-diclorobenzoato (Preparación #33, Etapa A) (15 g, 60,7 mmol) en THF (100 mL) y enfriada a -70 °C se añadió diisopropilamida de litio (36,4 mL, 72,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a -70 °C y luego se añadió dióxido de carbono triturado (30 g, 682 mmol) secado sobre sulfato de magnesio. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos entre -65 °C y – 70 °C, luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el THF se evaporó. La capa acuosa básica se lavó con éter dietílico y luego se acidificó a pH = 1 mediante la adición de solución de HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-diclorobenzoico (13 g, 74%) de un sólido de color beige. LC/MS (Método i) R_t = 1,53 min.; sin ionización ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

Etapa B: terc-butil 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato



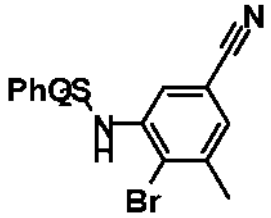
A una solución de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-diclorobenzoico (455 mg, 1,563 mmol) en DCM (23 mL) y enfriada a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (0,205 mL, 2,344 mmol) diluido en DCM (2 mL) con 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato que se usó directamente crudo en la siguiente etapa.

Preparación #45: 3,7-dimetil-1*H* -indol-5-carbonitrilo



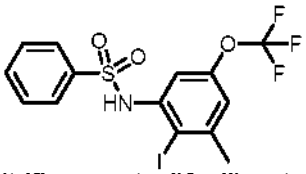
4-amino-3-cloro-5-metilbenzonitrilo (250 mg, 1,501 mmol), carbonato de potasio (622 mg, 4,50 mmol), 3-bromoprop-1-eno (0,130 mL, 1,501 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (71,5 mg, 0,150 mmol) se disolvieron en DME (7,5 mL) y se añadió acetato de paladio(II) (16,84 mg, 0,075 mmol). La mezcla de reacción se agitó 95 minutos a 150 °C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 15-20% en ciclohexano) para dar 3,7-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo (107 mg, 25 %) como un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (Método i) R_t = 1,91 min.; MS *m/z:* 171 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,34 (ancho, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)

Preparación #46: *N*-(2-bromo-5-ciano-3-metilfenil)bencenosulfonamida

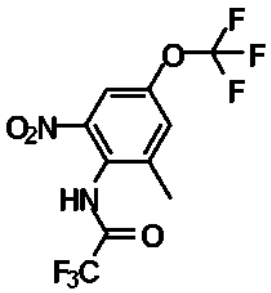


Usando un procedimiento similar a la Preparación #16, Etapa B, se obtuvo *N*-(2-bromo-5-ciano-3-metilfenil)bencenosulfonamida (2,03 g, 67%) como un sólido de color naranja a partir de 3-amino-4-bromo-5-metilbenzonitrilo (descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6519-6534) (1,5 g, 7,11 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,48 min.; MS *m/z:* 349 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,81 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

Preparación #47: N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida

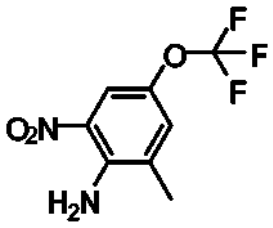


Etapa A: 2,2,2-triftuoro-N-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



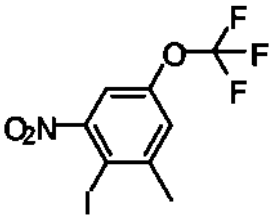
A una solución de 2-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (1 g, 5,23 mmol) en DCM (4 mL) y enfriada a 0 °C se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (1,921 mL, 13,60 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora a 0 °C. Se añadió lentamente nitrato de potasio (0,661 g, 6,54 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (1,7 g, 100%) como un sólido amarillo. LC/MS (Método i) R_t = 2,17 min.; MS *m/z:* 331 $[M-H]^{-1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,59 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 2,35 (s, 3H).

Etapa B: 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina



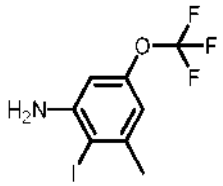
A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (4 g, 12,04 mmol) en MeOH (80 mL) se añadió carbonato de potasio (6,66 g, 48,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 36 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua y se neutralizó mediante la adición de una solución de HCl 1N. Después de dos extracciones con acetato de etilo, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (3,24 g, 100%). LC/MS (Método i) R_t = 2,16 min.; MS *m/z:* 235 $[M-H]^-$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): d = 7,83 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,33 (br, 2H), 2,25 (s, 3H)

Etapa C: 2-yodo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benceno



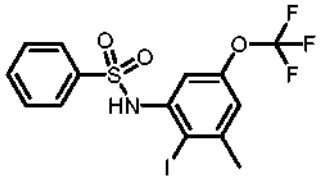
A una solución de 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (2,5 g, 10,59 mmol) en agua (10,6 mL) se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (10,61 mL, 349 mmol). La solución insoluble se enfrió a 0 °C, luego se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (1,169 g, 16,94 mmol) en agua (15 mL) para mantener la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó 1 hora entre 0 °C y 10 °C. Se añadió gota a gota una solución de yoduro de potasio (5,27 g, 31,8 mmol) en agua (15 mL) para mantener la temperatura por debajo de 10 °C y la mezcla de reacción se agitó una hora a 5-10 °C. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio y la reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-20% en ciclohexano) para dar 2-yodo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benceno (2,81 g, 76%) como un aceite amarillo. LC/MS (Método i) R_t = 2,43 min.; sin ionización
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): d = 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).

Etapa D: 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina



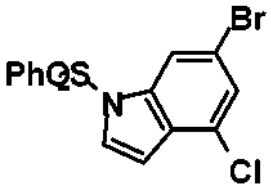
A una solución de 2-yodo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benceno (2 g, 5,76 mmol) en EtOH (50 mL) se añadió hierro (0,805 g, 14,41 mmol), agua (10,42 ml) y ácido clorhídrico (0,154 mL, 5,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-20% en ciclohexano) para dar 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina (1,36 g, 75 %) como un líquido de color marrón. LC/MS (Método i) R_t = 2,38 min.; MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6,56 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)

Etapa E: N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida



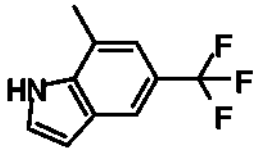
Usando un procedimiento similar a la Preparación #16, Etapa B, se preparó N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida (1,98 g, 100%) a partir de 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina (1,36 g, 4,29 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,47 min.; MS *m/z:* 456 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,02 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,62-6,70 (m, 1H), 2,41 (s, 3H).

Preparación #48: 6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

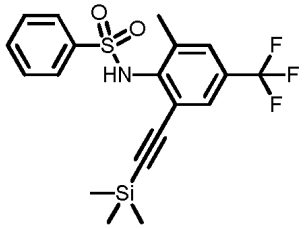


A una solución de 6-bromo-4-cloro-1H-indol (1 g, 4,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) y enfriada a 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,208 g, 5,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,668 mL, 5,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-40% en ciclohexano) para dar 6-bromo-4-cloro-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol (1,57 g, 98%) como un sólido de color beige. LC/MS (Método i) R_t = 2,71 min.; sin ionización ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (m, 4H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 6,90 (dd, *J*=3,8, 0,8 Hz, 1H)

Preparación #49: 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol

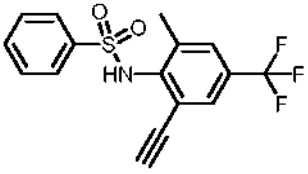


Etapa A: N-(2-metil-4-(trifluorometil)-6-((trimetilsilil) etinil)fenil)bencenosulfonamida



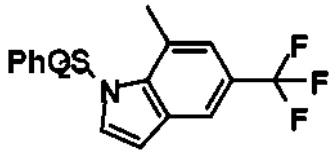
A una solución de N-(2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #34) (400 mg, 0,907 mmol) en THF (4,5 mL) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (31,8 mg, 0,045 mmol), yoduro de cobre(I) (17,27 mg, 0,091 mmol), trimetilsililacetileno (351 µl, 2,54 mmol) y trietilamina (4,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C en microondas durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con EtOAc y el filtrado se evaporó para dar N-(2-metil-4-(trifluorometil)-6-((trimetilsilil)etinil)fenil)bencenosulfonamida (495 mg, 100%) como un marrón sólido. LC/MS (Método i) R_t = 2,76 min.; MS *m/z:* 412 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,65 (br, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 5H), 2,07 (s, 3H), 0,15 (m, 9H).

Etapa B: N-(2-etinil-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida



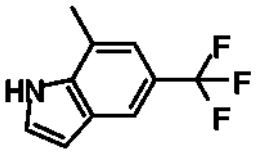
A una solución de N-(2-metil-4-(trifluorometil)-6-((trimetilsilil) etinil)fenil)bencenosulfonamida (373 mg, 0,906 mmol) en THF (3,2 mL) y e nfriada a 0 °C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4,08 mL, 4,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico y se diluyó con agua. Luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar N-(2-etinil-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (413 mg, 100%). El compuesto se usó crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 2,28 min.; MS *m/z:* 338 $[M-H]^-$

Etapa C: 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-indol



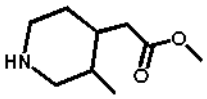
A una solución de N-(2-etinil-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (308 mg, 0,908 mmol) en dicloroetano (4,5 mL) se añadió acetato de cobre(II) (165 mg, 0,908 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C bajo microondas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-15% en ciclohexano) para dar 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-indol (231 mg, 75%) como un aceite rosa. LC/MS (Método i) R_t = 2,59 min.; MS *m/z:* 340 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,06 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,05 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H).

Etapa D: 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol

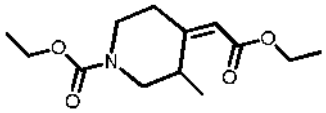


A una solución de 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-indol (230 mg, 0,68 mmol) en THF (8,4 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (813 µL, 0,813 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20% en ciclohexano) para dar 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (83 mg, 61%). LC/MS (Método i) R_t = 2,20 min.; MS *m/z:* 198 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,52 (br, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 2,54 (s, 3H).

Preparación #50: clorhidrato de metil 2-(3-metilpiperidin-4-il)acetato

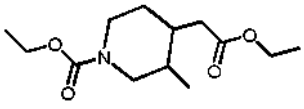


Etapa A: (E)-etil 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-3-metilpiperidina-1-carboxilato



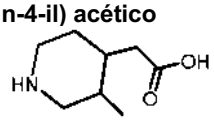
A una suspensión de hidruro de sodio (0,972 g, 24,30 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y enfriada a 0 °C se añadió fosfonacetato de trietilo (4,52 mL, 22,68 mmol) en solución en 1,2-dimetoxietano (30,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y a la mezcla de reacción se añadió gota a gota 3-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de etilo (3 g, 16,20 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20% en ciclohexano) para dar (E)-etil 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-3-metilpiperidina-1-carboxilato (3,6 g, 87%) como un líquido amarillo pálido.
LC/MS (Método i) R_t = 2,05 min.; MS *m/z*: 256 $[M+H]^+$

Etapa B: etil 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilpiperidina-1-carboxilato



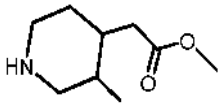
A una solución de (E)-etil 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-3-metilpiperidina-1-carboxilato (3,60 g, 14,10 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió paladio sobre carbono (0,36 g, 3,38 mmol) y la reacción se agitó bajo hidrógeno (1 atm) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar etil 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilpiperidina-1-carboxilato (3,6 g, 100%).

Etapa C: clorhidrato de ácido 2-(3-metilpiperidin-4-il) acético



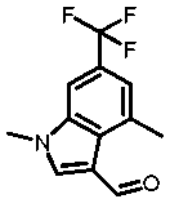
Una solución de etil 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilpiperidina-1-carboxilato (200 mg, 0,777 mmol) en ácido clorhídrico (1 mL, 3,29 mmol) se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con H2O y se liofilizó para dar clorhidrato de ácido 2-(3-metilpiperidin-4-il) acético (151 mg, 100%).

Etapa D: clorhidrato de metil 2-(3-metilpiperidin-4-il) acetato

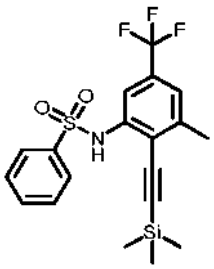


A una solución de clorhidrato de ácido 2-(3-metilpiperidin-4-il) acético (151 mg, 0,780 mmol en MeOH (2 mL) y enfriada a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,566 mL, 7,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar clorhidrato de metil 2-(3-metilpiperidin-4-il)acetato (151 mg, 93%) como un aceite amarillo. (70% de *cis,* 30% de *trans*).

Preparación #51: 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbaldehído

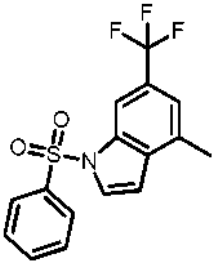


Etapa A: N-(3-metil-5-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil) etinil)fenil)bencenosulfonamida



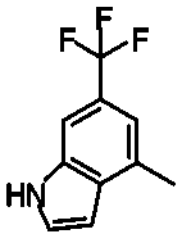
A una solución de N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (5 g, 11,33 mmol) en THF (40 mL) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,398 g, 0,567 mmol), yoduro cuproso (0,216 g, 1,133 mmol), trimetilsililacetileno (3,12 g, 31,7 mmol) y trietilamina (40,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C en microondas durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar N-(3-metil-5-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil) etinil)fenil)bencenosulfonamida (4,5 g, 85%) como una resina naranja. El producto se usa crudo en la siguiente etapa.
LC/MS (Método j) R_t = 2,85 min.; MS *m*/*z*: 412 $[M+H]^+$

Etapa B: 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-indol



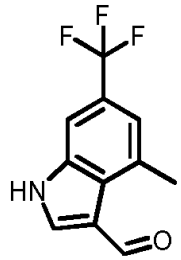
A una solución de N-(3-metil-5-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil) etinil)fenil)bencenosulfonamida (4,5 g, 10,94 mmol) en THF (40 mL) y se enfrió a 0 °C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (12,87 g, 49,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico y se diluyó con agua. Se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-indol (3,5 g, 84%) como un marrón sólido. LC/MS (Método i) R_t = 2,58 min.; MS *m/z*: 338 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (CLORO-FORMO-d, 300MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, *J=3,3* Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,74 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H)

Etapa C: 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol



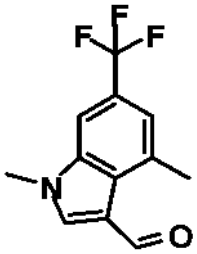
A una solución de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-indol (3,1 g, 9,14 mmol) en THF (10 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (10,96 mL, 10,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Se añadió más fluoruro de tetrabutilamonio (0,6 eq) y la agitación continuó durante 3 horas. Se añadió más fluoruro de tetrabutilamonio (0,9 eq) y la agitación continuó durante 18 horas. Se añadió más fluoruro de tetrabutilamonio (0,9 eq) y la agitación continuó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20% en ciclohexano) para dar 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol (1,18 g, 62%) como un aceite de color marrón pálido. LC/MS (Método i) R_t = 2,24 min.; MS *m/z:* 198 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (CLORO-FORMO-d, 300MHz): δ 8,30 (br, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (t, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,62 (td, *J*=2,9, 1,1 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H)

Etapa D: 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbaldehído



Como solución de N, N-dimetilformamida (1,431 mL, 18,48 mmol) en DCM (15 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (1,617 mL, 18,48 mmol) diluido en DCM (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió gota a gota a una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol (920 mg, 4,62 mmol) en DCM (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de NaOH 5N hasta pH 10. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbaldehído (1 g, 78%) como un sólido de color marrón. El compuesto se usa crudo en la siguiente etapa.
LC/MS (Método i) R_t = 1,96 min.; MS *m/z*: 228 $[M+H]^+$

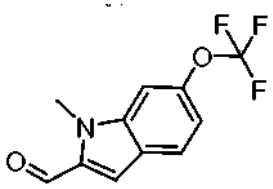
Etapa E: 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbaldehído



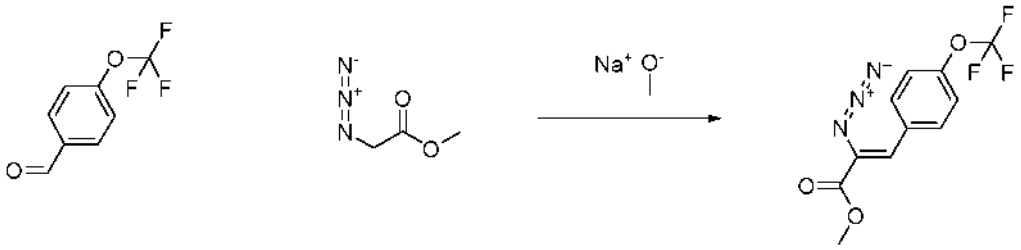
A una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbaldehído (1,09 g, 4,80 mmol) en DMF, (60 mL) se añadió hidruro de sodio (0,192 g, 4,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yodometano (0,300 mL, 4,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se concentró hasta la sequedad para dar 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbaldehído (815 mg, 70%) como un sólido rosa. LC/MS (Método i) R_t = 2,09 min.;

MS *m/z:* 242 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,98 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,84 (s, 3H)

Preparación #52: 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbaldehído

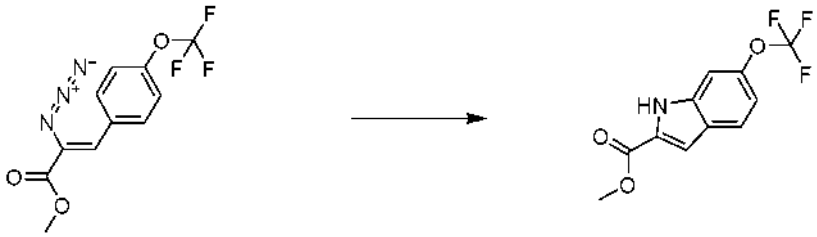


Etapa A: metil (Z)-2-azido-3-(4-(trifluorometoxi)fenil) acrilato



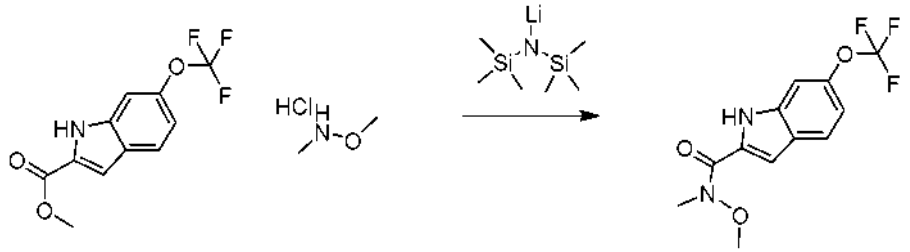
En un matraz de fondo redondo equipado con agitación mecánica, se añadió metóxido de sodio al 25% en MeOH (107 mL, 480 mmol) a MeOH (MeOH) (80 mL) para dar una solución incolora y se enfrió a aprox. -20 °C. Se añadió gota a gota una mezcla de 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (38,8 g, 204 mmol) y metil-2-azidoacetato (55,22 g, 480 mmol) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura a aprox. -20 °C. Después de completar la adición, la reacción se convirtió en un aceite de color amarillo espeso. Calentado a 0-5 °C. Después de 1 h, la mezcla se vertió en una mezcla acuosa de HCl 2M (400 mL)/MTBE (400 mL). Las capas se separaron y se extrajo la fase acuosa con MTBE (2 x 200 mL). Los compuestos orgánicos se lavaron sobre salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente *al vacío.* Dio 80,43 g de material crudo como un aceite de naranja. El material crudo se cromatografió en el sistema Intelliflash 280 usando una columna de gel de sílice Silicycle SiliaSep de 330 g usando el siguiente gradiente: A: heptano; B: 10% de EtOAc en heptano; 0% B a 100% B durante 30 min. Las fracciones combinadas del producto se concentraron *al vacío* para dar 37,85 g (65% de rendimiento) de metil (Z)-2-azido-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilato. ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) *δ* 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

Etapa B: metil 6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxilato



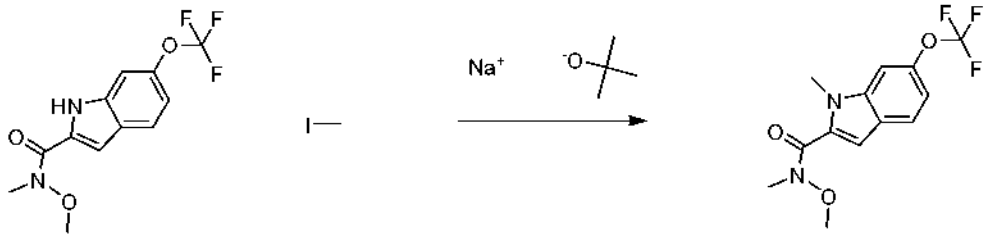
En un matraz de fondo redondo, Xileno (500 mL) que se había secado durante el fin de semana sobre tamices moleculares, y luego purgado con nitrógeno durante 1 hora, se calentó a 140 °C. Una solución de (Z)-metil 2-azido-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilato (37,85 g, 132 mmol) en xileno (75 mL) se añadió gota a gota a la solución durante 45 minutos. La LC/MS del material después de completar la adición muestra el consumo completo del material de partida. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente *al vacío*, se trituró con heptanos (100 mL) durante el fin de semana. Se filtró, lavado con heptano. Se secó *al vacío.* Dio 25,08 g (73% de rendimiento) de metil 6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxilato como un sólido cristalino. ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) *δ* 12,15 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,07 (ddt, J = 8,7, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); LC/MS (Método i) R_t = 1,59 min.; MS *m*/*z*: 258,17 $(M-H)^-$.

Etapa C: N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida



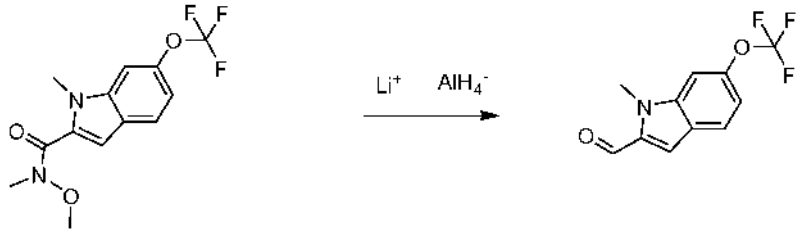
En un matraz de fondo redondo, se añadió metil 6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxilato (25,08 g, 97 mmol) en THF (150 mL) para dar una solución amarilla. Se añadió clorhidrato de N, O-dimetilhidroxilamina (10,38 g, 106 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bis (trimetilsilil) amida de litio 1,0 M en THF (300 mL, 300 mmol), manteniendo la temperatura < 5 °C. La LC/MS 10 minutos después de completar la adición se indica casi completa. Se añadió HCl acuoso 2 N (275 mL), manteniendo la temperatura < 25 °C. Se extrajo la capa acuosa con MTBE (275 mL) y se lavó con salmuera orgánica (75 mL). Se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente *al vacío.* Los residuos se suspendieron en heptano (100 mL) durante 20 minutos, luego se filtraron, lavando con heptano mínimo. El sólido de color amarillo se secó *al vacío* para dar 25,57 g (92% de rendimiento) de N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida que se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11,77 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,03 (ddt, J = 8,8, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,34 (s, 3H); LC/MS (Método i) R_t = 1,48 min.; MS *m*/*z*: 289,26 $(M+H)^+$; MS *m*/*z*: 287,17 $(M-H)^-$.

Etapa D: N-metoxi-N, 1-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida



En un matraz de fondo redondo, se añadió N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida (25,57 g, 89 mmol) en dimetilformamida (DMF) (250 mL) para dar una solución amarilla. Se enfrió a 0 °C y se añadió terc-butóxido de sodio (8,95 g, 93 mmol), manteniendo la temperatura < 5 °C. La solución se agitó 30 minutos a 0 °C, luego se añadió gota a gota una solución de yodometano 2,0 M en MTBE (46,6 mL, 93 mmol), manteniendo la temperatura < 5 °C. Se agitó a ~ 0 °C. Después de 2 horas, se consumió casi todo el material de partida. Se añadieron MTBE (600 mL) y ácido clorhídrico 2 N (250 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (200 mL) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó *al vacío.* El material crudo se cromatografió en el sistema Intelliflash 280 usando una columna de gel de sílice Silicycle SiliaSep de 220 g usando el siguiente gradiente: A: heptano; B: EtOAc; 20% B a 100% B durante 30 min. para dar 21,67 g (80% de rendimiento) de N-metoxi-N, 1-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 7,75 (dd, *J* = 8,6, 0,5 Hz, 1H), 7,61 (tt, *J* = 1,4, 0,8 Hz, 1H), 7,08 (ddq, *J* = 8,6, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,33 (s, 3H); LC/MS (Método i) R_t = 1,57 min.; MS *m*/*z*: 303,14$(M+H)^+$.

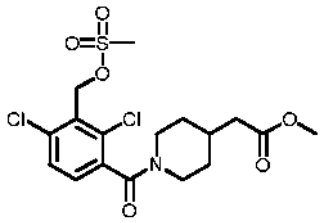
Etapa E: 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbaldehído



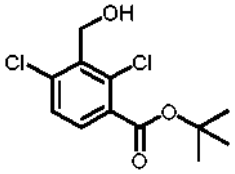
En un matraz de fondo redondo, se añadió N-metoxi-N,1-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida (21,67 g, 71,7 mmol) en THF (200 mL) para dar una solución amarilla. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio 2,0 M en THF (50,2 mL, 100 mmol), manteniendo la temperatura <-65 °C. Después de completar la adición, LC/MS indicó el consumo completo de material de partida. Se añadió sulfato de sodio decahidratado (23,10 g, 71,7 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura <-60 °C seguido de MTBE (300 mL). La solución se calentó a temperatura ambiente. A aproximadamente -10 °C se formó un precipitado. Se añadió MTBE adicional hasta que se agitó libremente. Se filtró a través de una almohadilla de Celite® 545, lavando con MTBE (2 x 120 mL). El disolvente se eliminó *al vacío,* lavando con heptano (2 x 120 mL), dando 14,29 g de una mezcla de aceite amarillo. El material crudo se cromatografió en el sistema Intelliflash 280 usando una columna de gel de sílice Grace de 220 g usando el siguiente gradiente: A:

heptano; B: EtOAc; 0% B a 60% B durante 30 minutos, dando 11,21 g (64% de rendimiento) de 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbaldehído. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 9,93 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 7,68 (dp, *J* = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,14 (ddq, *J* = 8,7, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). LC/MS (Método i) R_t = 1,62 min.; MS *m*/*z*: 244,19 $(M+H)^+$.

Preparación #53: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato

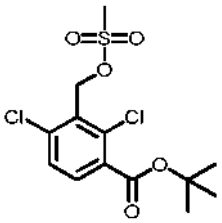


Etapa A: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoato



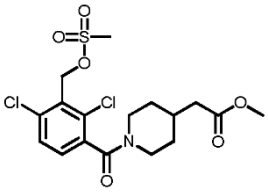
Usando un procedimiento similar a la Preparación #8, Etapa A, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoato (11,8 g, 97%) se preparó a partir *de terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (13,5 g, 44 mmol) (Preparación #33, Etapa B). LC/MS (Método i): Rt = 2,02 min; MS *m*/*z*: 277 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,55 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 1,54 (s, 9H).

Etapa B: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoato



A una solución de *terc*- butil 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoato (11,9 g, 42,9 mmol) en DCM (472 mL) y enfriada a -10 °C se añadió trietilamina (8,98 mL, 64,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (5,33 mL, 68,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar *terc* -butil 2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoato (15,04 g, 99%) como un aceite amarillo. LC/MS (Método i): Rt = 2,25 min; MS *m*/*z*: 355 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,76 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H) 3,32 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

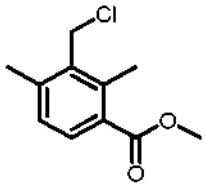
Etapa C: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



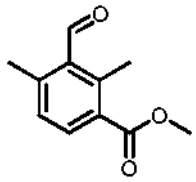
A una solución de ácido 2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil) benzoico (7,56 g, 25,3 mmol) en DCM (145 mL) y enfriada a 0 °C se añadieron 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (4,84 g, 25,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (3,42 g, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C y luego se añadieron clorhidrato de metil 2-(piperidin-4-il)acetato (4,89 g, 25,3 mmol) y trietilamina (3,52 mL, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 50 minutos y se diluyó con agua y DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-5% en ciclohexano) para dar metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il) acetato (6,74 g, 61%). LC/MS (Método i): Rt = 1,80 min; MS *m*/*z*: 438 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 y 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 y 7,45 (m, 1H), 5,46 y 5,45 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (ancho, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Preparación #54: metil 3-(clorometil)-2,4-dimetilbenzoato

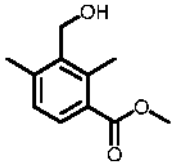


Etapa A: metil 3-formil-2,4-dimetilbenzoato



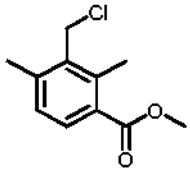
Usando un procedimiento similar a la Preparación #1, Etapa A, se preparó metil 3-formil-2,4-dimetilbenzoato (7 g, 93%) a partir de ácido 3-formil-2,4-dimetilbenzoico (7 g, 39,3 mmol) (Preparación #4, Etapa B). LC/MS (Método h): R_t = 2,15 min; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10,55 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Etapa B: metil 3-(hidroximetil)-2,4-dimetilbenzoato



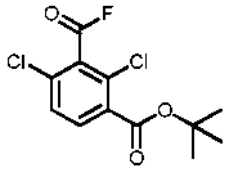
Usando un procedimiento similar a la Preparación #8, Etapa A, se preparó metil 3-(hidroximetil)-2,4-dimetilbenzoato (6,08 g, 86%) a partir de metil 3-formil-2,4-dimetilbenzoato (7 g, 36,4 mmol). LC/MS (Método h): R_t = 1,65 min; MS *m/z:* 195 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,52 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,83 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=5,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapa C: metil 3-(clorometil)-2,4-dimetilbenzoato



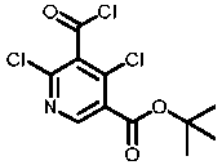
Usando un procedimiento similar a la Preparación #11, Etapa C, se preparó metil 3-(clorometil)-2,4-dimetilbenzoato (2,6 g, 88%) a partir de metil 3-(hidroximetil)-2,4-dimetilbenzoato (2,5 g, 12,87 mmol). LC/MS (Método h): R_t = 2,66 min; MS *m/z*: 213 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,60 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Preparación #55: *terc-butil* 2,4-dicloro-3-(fluorocarbonil)benzoato

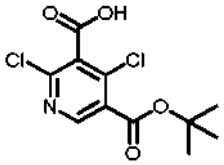


A una solución de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-diclorobenzoico (0,95 g, 3,26 mmol) (Preparación #44, Etapa A) en DCM (32,6 mL) se añadieron diisopropiletilamina (2,26 mL, 13,05 mmol) seguido por trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (2,65 mL, 7,18 mmol) gota a gota. La reacción es ligeramente exotérmica y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico acuoso al 10%, una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(fluorocarbonil)benzoato (1 g, 100%) como un aceite naranja. LC/MS (Método j): R_t = 1,98 min; MS *m*/*z*: 291 $[MH]^-$; H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 1,60 (s, 9H).

Preparación #56: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(clorocarbonil)nicotinato

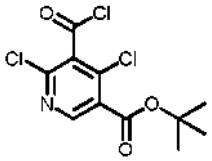


Etapa A: ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-2,4-dicloronicotínico



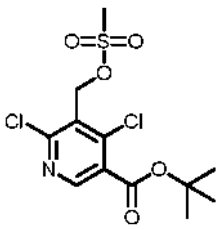
Usando un procedimiento similar a la Preparación #44, Etapa A, se preparó ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-2,4-dicloronicotínico (1,96 g, 43%) a partir de *terc*-butil 4,6-dicloronicotinato (3,85 g, 15,5 mmol) ((Ejemplo DO, Etapa 11). LC/MS (Método i): Rt = 1,31 min; MS *m*/*z*: 292 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,78 (s, 1H), 1,56 (s, 9H).

Etapa 2: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(clorocarbonil)nicotinato

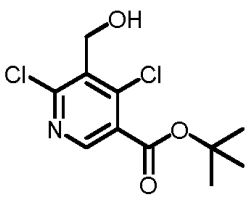


Usando un procedimiento similar a la Preparación #44, Etapa B, se preparó *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(clorocarbonil)nicotinato (2 g, 100%) a partir de ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-2,4-dicloronicotínico (1,96 g, 6,71 mmol). El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación #57:. *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)nicotinato



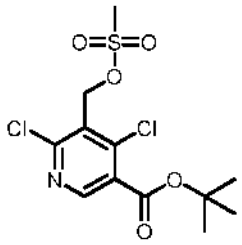
Etapa A: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroximetil)nicotinato



Usando un procedimiento similar a la Preparación #8, Etapa A, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroximetil)nicotinato (503 mg, 97%) se preparó a partir de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formilnicotinato (500 mg, 1,8 mmol) (Ejemplo DO, Etapa 12). LC/MS

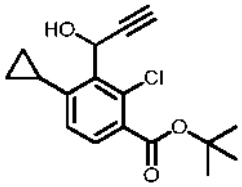
(Método i): R_t = 1,83 min; MS *m/z*: 278 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,63 (s, 1H), 5,45 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 4,72 (d, *J*=5,4 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H).

Etapa B: terc-butil 4,6-dicloro-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)nicotinato

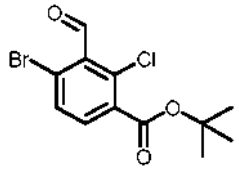


Usando un procedimiento similar a la Preparación #11, Etapa C, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)nicotinato y *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(clorometil)nicotinato (160 mg) se prepararon a partir de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroximetil)nicotinato (130 mg, 0,47 mmol). El residuo se usó crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método j): R_t = 1,37 min; MS *m/z:* 356 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8,73 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 161 (s, 9H).

Preparación #58: *terc*-butil 2-cloro-4-ciclopropil-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato

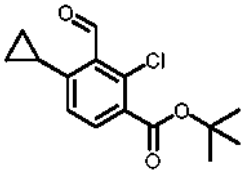


Etapa A: *terc*-butil 4-bromo-2-cloro-3-formilbenzoato



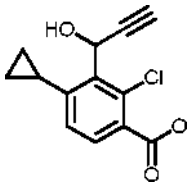
Usando un procedimiento similar a la Preparación #33, Etapa B, *terc*-butil 4-bromo-2-cloro-3-formilbenzoato (2,66 g, 32%) se preparó a partir *de terc*-butil 4-bromo-2-clorobenzoato (5 g, 17,15 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,38 min; MS *m/z:* 319 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,23 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

Etapa B: *terc*-butil 2-cloro-4-ciclopropil-3-formilbenzoato



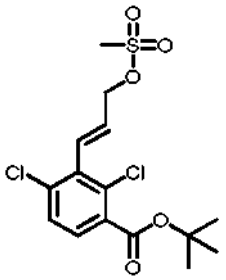
Usando un procedimiento similar a la Preparación #66, *terc*-butil 2-cloro-4-ciclopropil-3-formilbenzoato (1,18 g, 88%) se preparó a partir de *terc*-butil 4-ciclopropil-2-clorobenzoato (2 g, 4,17 mmol). LC/MS (Método i): Rt = 2,49 min; MS *m/z*: 281 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,56 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,53 (m, 9H), 1,03 (m, 2H), 0,77 (m, 2H).

Etapa C: *terc*-butil 2-cloro-4-ciclopropil-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato

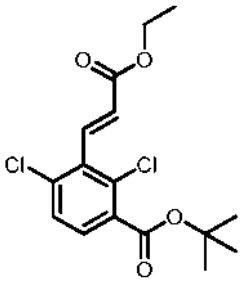


Usando un procedimiento similar a la Preparación #1, Etapa D, se preparó *terc*-butil 2-cloro-4-ciclopropil-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (1,11 g, 86%) a partir de *terc*-butil-2-cloro-4-ciclopropil-3-formilbenzoato (1,18 g, 4,2 mmol).
LC/MS (Método j) : R_t = 1,28 min; MS *m/z:* 365 $[M-H]^-$+ CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,49 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,03 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,70 (m, 1H).

Preparación #59: (*E*)-*terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-((metilsulfonil)oxi)prop-1-en-1-il)benzoato

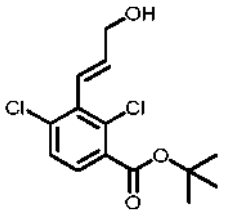


Etapa A: (*E*)-*terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato



A una suspensión de hidruro de sodio (0,407 g, 10,18 mmol) en THF (6,2 mL) y enfriada a 0 °C se añadió gota a gota fosfonacetato de trietilo (2,03 mL, 10,18 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta que fue homogénea. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y una solución de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (2,8 g, 10,18 mmol) (Preparación #33, Etapa B) en THF (16 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, apareció una goma marrón y fue difícil de agitar. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se inactivó gota a gota con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa obtenida se extrajo tres veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-20% en DCM) para dar (*E*)-*terc*- butil 2,4-dicloro-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato (2,6 g, 77%) como un aceite amarillo.
LC/MS (Método i): R_t = 2,68 min; MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 (s, 2H), 7,62 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 4,24 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,27 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

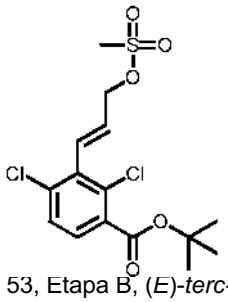
Etapa B: (*E*)-*terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)benzoato



A una solución de (*E*)-*terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato (2,59 g, 7,50 mmol) en THF (68 mL) y enfriada a -78 °C se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (24,38 mL, 29,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Se añadió EtOAc lentamente, seguido de 68 mL de una solución al 30% de tartrato de sodio y potasio. La mezcla se agitó hasta que hubo dos capas. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 7-60% en DCM) para dar (*E*)-*terc*-butil 2,4-

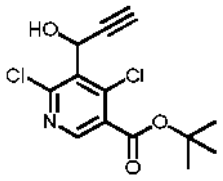
dicloro-3-(3-hidroxiprop-1-en-1-ilo)benzoato (2,19 g, 96%). LC/MS (Método i): Rt = 2,19 min; MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 7,56 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J*=15, 3,3 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J*=15, 4,3 Hz, 1H), 5,08 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Etapa C: (*E*)-*terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-((metilsulfonil)oxi)prop-1-en-1-il)benzoato



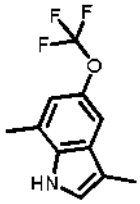
Usando un procedimiento similar a la Preparación 53, Etapa B, (*E*)-*terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-((metilsulfonil)oxi)prop-1-en-1-il)benzoato (2,95 g, 86%) se preparó a partir de (*E*)-*terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)benzoato (2,18 g, 7,19 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,39 min; MS *m/z*: 381 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,60 (m, 2H), 6,77 (d, *J*=15 Hz, 1H), 6,26 (dt, *J*=15, 5,9 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J*=5,9, 1,6 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Preparación #60: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato

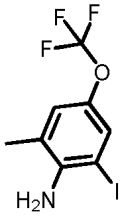


Usando un procedimiento similar a la Preparación #1, Etapa D, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato (5,8 g, 79%) se preparó a partir de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formilnicotinato (6,75 g, 24,45 mmol) (Ejemplo DO, Etapa 12). LC/MS (Método i): R_t = 2,00 min; MS *m/z*: 302 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,65 (s, 1H), 6,43 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J*=4,8, 2,5 Hz, 1H), 3,60 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H).

Preparación #61: 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-*1H*-indol

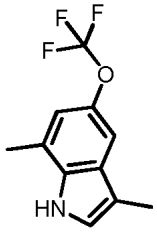


Etapa A: 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina



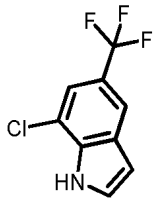
Usando un procedimiento similar a la Preparación #34, Etapa A, se preparó 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (5,25 g, 79%) a partir de 2-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (4 g, 20,9 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,32 min; MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,43 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

Etapa B: 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol



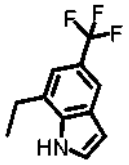
A una solución de 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (500 mg, 1,57 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (se añadieron 3 ml de acetato de paladio(II) (35,4 mg, 0,16 mmol), cloruro de litio (66,9 mg, 1,58 mmol), trifenilfosfina (41,4 mg, 0,16 mmol), acetato de sodio (259 mg, 3,15 mmol) y 1-(trimetilsilil)-1-propino (0,470 mL, 3,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (8 mL) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,718 mL, 2,481 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 5-60% en ciclohexano) para dar 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)- 1*H*-indol (285 mg, 79%) como un líquido de color marrón. LC/MS (Método i): R_t = 2,34 min; MS *m/z:* 230 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,00 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Preparación #62: 7-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol

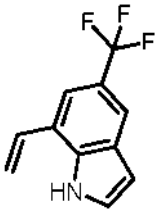


A una solución de 2-cloro-6-yodo-4-(trifluorometil)anilina (3,2 g, 9,95 mmol) en DMF (64 mL) se añadió trimetilsililacetileno (1,075 g, 10,95 mmol), acetato de paladio(II) (0,335 g, 1,493 mmol) y carbonato de sodio (3,17 g, 29,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C en microondas durante 20 minutos. El residuo se suspendió en salmuera y se extrajo dos veces con DMC. La capa orgánica se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 0-5% en ciclohexano) para dar 7-cloro-5-(trifluorometil)-2-(trimetilsilil)-1*H*-indol (1 g, 20%). El residuo se disolvió en THF (11 mL), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3,65 mL, 3,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 0-10% en ciclohexano) para dar 7-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (470 mg, 46%). LC/MS (Método i): R_t = 2,23 min; MS *m/z:* 218 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8,54 (ancho, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,70 (m, 1H).

Preparación #63: 7-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol



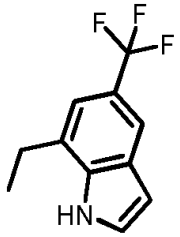
Etapa A: 5-(trifluorometil)-7-vinil-1*H*-indol



A una solución de 7-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (115 mg, 0,52 mmol) (Preparación #62) en 1,4-dioxano (3,4 mL) se añadió fluoruro de cesio (159 mg, 1,05 mmol) y bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (53,5 mg, 0,10 mmol) y tributil(vinil)estaño (830 mg, 2,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-5% en ciclohexano) para dar 5-(trifluorometil)-7-vinil-1*H*-indol (110 mg, 81%) como un aceite de color marrón. LC/MS (Método i): R_t = 2,23 min; MS *m/z:* 212 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8,56

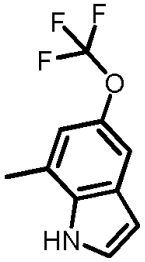
(ancho, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,00 (dd, *J*=17,7, 11,2 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,87 (d, *J*=17,7 Hz, 1H), 5,55 (d, *J*=11,2 Hz, 1H).

Etapa B: 7-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol

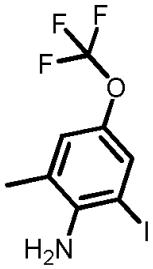


A una solución de 5-(trifluorometil)-7-vinil-1*H*- indol (110 mg, 0,52 mmol) en EtOH (2 mL) bajo argón, se añadió paladio sobre carbono (11,09 mg, 10,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 0-1% en ciclohexano) para dar 7-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (30 mg, 18%) como una resina de color beige. LC/MS (Método i): Rt = 2,22 min; MS *m*/*z*: 214 $[M+H]^+$

Preparación #64: 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol

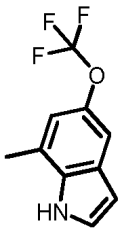


Etapa A: 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina



Usando un procedimiento similar a la Preparación #34, Etapa A, se preparó 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (6,8 g, 82%) a partir de 2-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (5 g, 26,2 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,33 min; MS *m*/*z*: 318 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,43 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

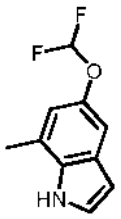
Etapa B: 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol



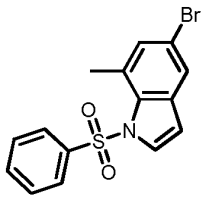
A una solución de 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (3,3 g, 10,41 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida, (24 mL) se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,14 g, 0,21 mmol), yoduro de cobre(I) (0,099 g, 0,520 mmol), etiniltrimetilsilano (1,584 mL, 11,45 mmol) y dietilamina (2,392 mL, 22,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (30 mL) y se añadieron carbonato de calcio (1,045 g, 10,44 mmol) y yoduro de cobre(I) (1,988 g, 10,44 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 150 °C bajo irradiación de microondas. La mezcla de

reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 5-20% en ciclohexano) para dar 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (1 g, 49%) como un sólido amarillo. LC/MS (Método j) : R_t = 1,49 min; MS *m/z:* 216 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,34 (s, 1H), 7,46 (t, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

Preparación #65: 5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*- indol

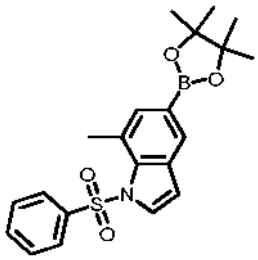


Etapa A: 5-bromo-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*- indol



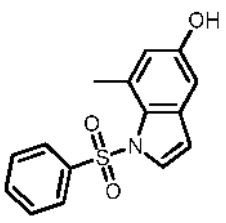
Usando un procedimiento similar a la Preparación #48, 5-bromo-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1,6 g, 63%) se preparó a partir de 5-bromo-7-metil-1*H*-indol (1 g, 4,76 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,58 min; MS *m*/*z*: 350 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ = 7,79 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,40-7,69 (m, 6H), 7,14 (m, 1H), 6,64 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

Etapa B: 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol



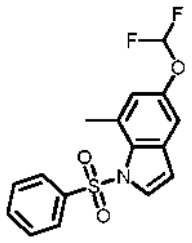
A una solución de 5-bromo-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1,6 g, 4,57 mmol) en THF (55 mL) se añadió bis(pinacolato)diboro (2,32 g, 9,14 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,83 g, 1,14 mmol) y acetato de potasio (1,12 g, 11,42 mmol). El tubo se selló y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-10% en ciclohexano) para dar 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3, 2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (1,45 g, 74%) como una resina de color amarillo. LC/MS (Método i): R_t = 2,73 min; MS *m*/*z*: 398 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 7,88 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

Etapa C: 7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-ol



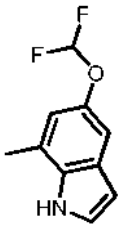
A una solución de 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (1,6 g, 4,6 mmol) en THF (40 mL) y enfriada a 5 °C se añadieron peróxido de hidrógeno (0,59 g, 8,68 mmol) e hidróxido de sodio (0,27 g, 6,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta la sequedad para dar 7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-ol (1,1 g, 73%) como una resina marrón. LC/MS (Método i): R_t = 1,96 min; MS *m*/*z*: 288 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 9,27 (s, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,57 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

Etapa D: 5-(difluorometoxi)-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



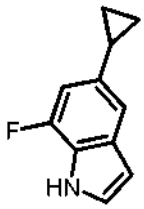
A una solución de 7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-ol (1 g, 3,48 mmol) en ACN (11 ml y agua (11 mL) y enfriada a 0 °C se añadió hidróxido de potasio (3,91 g, 69,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió dietil(bromodifluorometil)fosfonato (1,67 g, 6,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos antes de dejar que se calentara a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se acidificó con HCl (1N) hasta pH = 1. Luego se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 0-10% en ciclohexano) para dar 5-(difluorometoxi)-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (550 mg, 43%) como una resina de color amarillo. LC/MS (Método i): R_t = 2,42 min; MS *m*/*z*: 338 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,93 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,29 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,17 (t, *J*=74 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=2,3 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).

Etapa E: 5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*- indol



Usando un procedimiento similar a la Preparación #51, Etapa C, se preparó 5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol (280 mg, 73%) a partir de 5-(difluorometoxi)-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (550 mg, 1,63 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 1,98 min; MS *m*/*z*: 198 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,19 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (t, *J*=74 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).

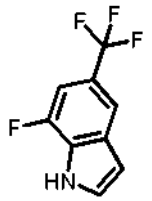
Preparación #66: 5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*- indol (10467249-0995



5-bromo-7-fluoroindol (1 g, 4,67 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,602 g, 7,01 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,308 g, 0,420 mmol), y carbonato de cesio se mezclaron (4,57 g, 14,02 mmol) y se añadieron 1,4-dioxano (12,6 mL) y agua (1,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. Se añadieron ácido ciclopropilborónico (0,201 g, 2,336 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,154 g, 0,210 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-10% en ciclohexano) para dar 5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol (1,19 g, 73%) como un líquido amarillo. LC/MS (Método i): R_t = 2,12 min; MS *m*/*z:* 174

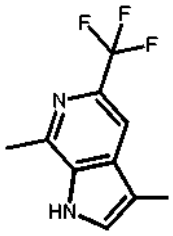
[M-H]⁻; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,39 (ancho, 1H), 7,33 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,63 (d, *J*=12,9, 1H), 6,39 (t, *J*=3,0 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Preparación #67: 7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol

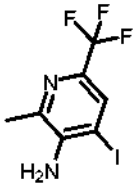


Usando un procedimiento similar a la Preparación 64, Etapa B, se preparó 7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (230 mg, 22%) a partir de 2-fluoro-6-yodo-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 3,61 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,12 min; MS *m*/*z*: 202 [M-H]⁻; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=11,5, 1H), 6,71 (t, *J*=3,1 Hz, 1H).

Preparación #68: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina

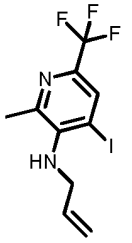


Etapa A: 4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina



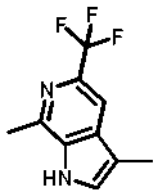
Usando un procedimiento similar a la Preparación #34, Etapa A, se preparó 4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3,4 g, 37%) a partir de 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (4,9 g, 27,8 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 1,92 min; MS *m/z:* 303 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7,79 (s, 1H), 4,43 (ancho, 2H), 2,53 (s, 3H).

Etapa B: *N*-alil-4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina



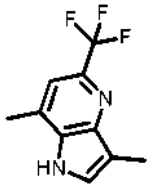
Usando un procedimiento similar a la Preparación #43, Etapa A, se preparó *N*-alil-4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3,7 g, 87%) a partir de 4-yodo-2- metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3,4 g, 11,26 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,35 min; MS *m*/*z*: 343 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7,85 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,34 (d, *J*=17 Hz, 1H), 5,20 (d, *J*=9 Hz, 1H), 3,83 (ancho, 3H), 2,62 (s, 3H).

Etapa C: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)- 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina

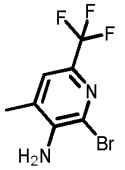


Usando un procedimiento similar a la Preparación #43, Etapa B, 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina (2 g, 85%) se preparó a partir de *N*-alil-4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3,7 g, 10,82 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 1,81 min; MS *m*/*z*: 215 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,78 (ancho, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,30 ppm (s, 3H)

Preparación #69: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina

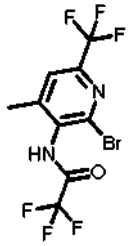


Etapa A: 2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina



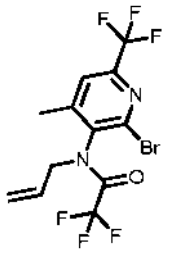
A una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3,4 g, 19,30 mmol) en dimetilsulfóxido (83 mL) y agua (4,5 mL) se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (8,59 g, 48,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y el sólido formado se filtró. El filtrado se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Los dos residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10-30% en ciclohexano) para dar 2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (4,3 g, 85%). LC/MS (Método i): R_t = 1,86 min; MS *m/z:* 255 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,52 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Etapa B: *N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



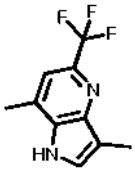
A una solución de 2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (522 mg, 2,05 mmol en DCM (6 mL) se añadió piridina (0,33 mL, 4,09 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,572 mL, 4,09 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (764 mg, 100%) como un sólido de color beige. LC/MS (Método i): R_t = 2,01 min; MS *m*/*z*: 351 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,80 (ancho, 1H), 8,09 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

Etapa C: *N*-alil-*N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



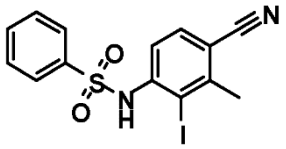
A una solución de *N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (719 mg, 2,048 mmol) en ACN (5 mL) se añadió carbonato de sodio (651 mg, 6,14 mmol) y bromuro de alilo (0,71 mL, 8,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-alil-*N*-*(*2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (795 mg, 99%). LC/MS (Método i): R_t = 2,40 min; MS *m*/*z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,15 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,32 (dq, *J*=17, 1,5 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,53 (dd, *J*=14,2, 6,3 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J*=14,2, 7,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

Etapa D: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-*1H*-pirrolo[3,2-b]piridina

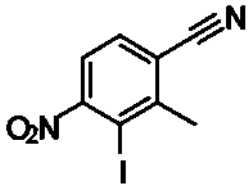


A una solución de *N*-alil-*N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (200 mg, 0,256 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se añadió acetato de paladio(II) (2,296 mg, 10,23 µmol), cloruro de tetrabutilamonio (78 mg, 0,281 mmol) y trietilamina (0,078 mL, 0,563 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 10-60% en ciclohexano) para dar 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina (29 mg, 53%). LC/MS (Método i): R_t = 1,86 min; MS *m*/*z*: 215 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,53 (ancho, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Preparación #70: *N*-(4-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida

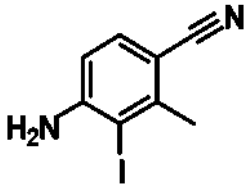


Etapa A: 3-yodo-2-metil-4-nitrobenzonitrilo



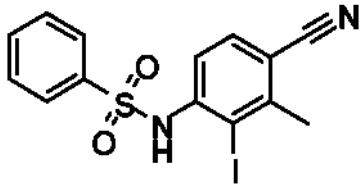
A una solución de 3-amino-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (870 mg, 4,91 mmol) en THF (2,5 mL) y enfriada a -10 °C se añadió gota a gota dietil eterato de trifluoruro de boro (1,079 mL, 8,59 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos a -10 °C. Luego se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (0,986 mL, 7,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió pentano (2 mL) y se formó un precipitado beige, se filtró y se lavó varias veces con éter dietílico. Este residuo se añadió a una mezcla de yodo (935 mg, 3,68 mmol) y yoduro de potasio (1,6 g, 9,82 mmol) en acetona (6 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó hasta que cesó el desprendimiento de N_2 (15 minutos a 0 °C y luego 1 hora a temperatura ambiente. Una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. Luego se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 3-yodo-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (1,3 g, 88%) como un sólido amarillo. LC/MS (Método i): R_t = 2,06 min; MS *m/z:* 287 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,08 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H).

Etapa B: 4-amino-3-yodo-2-metilbenzonitrilo



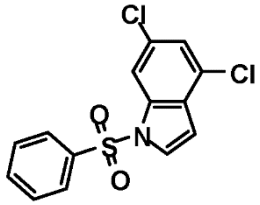
Usando un procedimiento similar a la Preparación #18, Etapa C, se preparó 4-amino-3-yodo-2-metilbenzonitrilo (990 mg, 85%) a partir de 3-yodo-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (1,3 g, 4,51 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 1,84 min; MS *m*/*z*: 259 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,39 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Etapa C: *N*-(4-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida



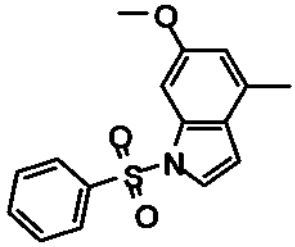
Usando un procedimiento similar a la Preparación #16, Etapa B, *N*-(4-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (1,8 g, 97%) se preparó a partir de 4-amino-3-yodo-2-metilbenzonitrilo (1,2 g, 4,65 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,15 min; MS *m/z:* 397 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,11 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,01 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Preparación #71: 4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



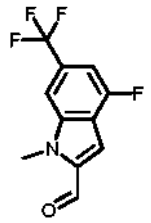
Usando un procedimiento similar a la Preparación #48, se preparó 4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1,3 g, 74%) a partir de 4,6-dicloro-1*H*-indol (1 g, 5,38 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,67 min; MS *m*/*z*: 326 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,10 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,03 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,90 (m, 1H).

Preparación #72: 6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol

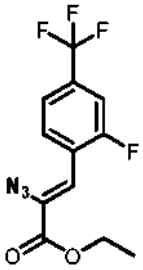


Usando un procedimiento similar a la Preparación #48, 6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1,3 g, 81%) se preparó a partir de 6-metoxi-4-metil-1*H*-indol (900 mg, 5,58 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,36 min; MS *m*/*z*: 302 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,96 (m, 2H), 7,63 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 6,80 (dd, *J*=3,6, 0,8 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Preparación #73: 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbaldehído

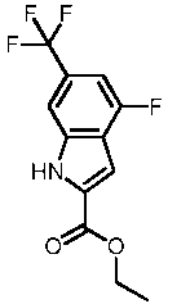


Etapa A: (Z)-etil 2-azido-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilato



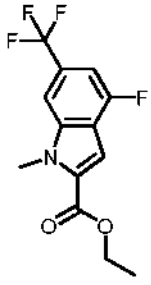
A una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (2,128 mL, 15,62 mmol) en EtOH (40 mL) la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C con un baño de hielo salino fresco y se añadió azidoacetato de etilo (7,14 mL, 62,5 mmol) y etanolato de sodio (5,31 g, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-20% en ciclohexano) para dar (Z)-etil 2-azido-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilato (1,75 g, 34%) como un líquido amarillo. LC/MS (Método i): R_t = 2,69 min; MS *m/z*: 276 $[M-N2+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,41 (dd, *J*=8,9, 7,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J*=10,7, 1 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*=8,9, 1 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,35 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,33 ppm (t, *J*=7,1 Hz, 3H)

Etapa B: etil acetato de 4-fluoro-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxilato



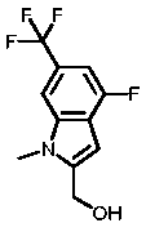
Una solución de (Z)-etil 2-azido-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilato (1,75 g, 5,77 mmol) en xileno (5 mL) se agitó a 140 °C durante 5 horas. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-40% en ciclohexano) para dar etil 4-fluoro-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxilato (1,2 g, 64%) como un sólido amarillo. LC/MS (Método i): R_t = 2,41 min; MS *m/z*: 274 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,74 (ancho, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,39 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,36 ppm (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa C: etil 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxilato



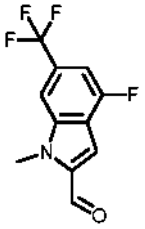
A una solución de etil 4-fluoro-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxilato (1 g, 3,63 mmol) en ACN (35 mL) se añadió sulfato de dimetilo (1,7 mL, 18,17 mmol) y carbonato de cesio (5,92 g, 18,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 5-20% en ciclohexano) para dar etil 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxilato (240 mg, 23%). LC/MS (Método i): R_t = 2,61 min; MS *m*/*z*: 290 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,37 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,36 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa D: (4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol



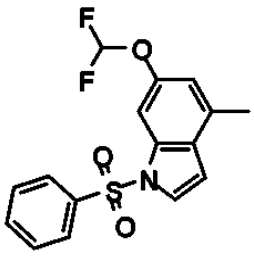
A una solución de etil 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxilato (232 mg, 0,802 mmol) en THF (5 mL) y se enfrió a 0 °C se añadió lentamente hidruro de aluminio y litio (91 mg, 2,406 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La sal de Glauber se añadió en porciones a la mezcla de reacción y se agitó durante una noche. La sal se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 5-40% en DCM) para dar (4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (166 mg, 84%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i): R_t = 2,02 min; MS *m/z:* 248 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 7,78 (s, 1H), 7,13 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,43 (t, *J=5,5* Hz, 1H), 4,69 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H).

Etapa E: 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbaldehído

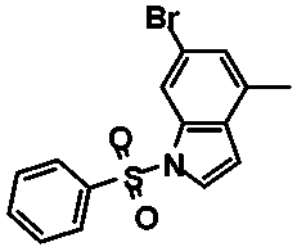


A una solución de (4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (162 mg, 0,65 mmol) en DCM (2 mL) se añadió dióxido de manganeso (342 mg, 3,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 5-20% en DCM) para dar 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (117 mg, 73 %) como un sólido de color beige. LC/MS (Método i): R_t = 2,28 min; MS *m*/*z*: 246 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,02 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H).

Preparación #74: 6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol

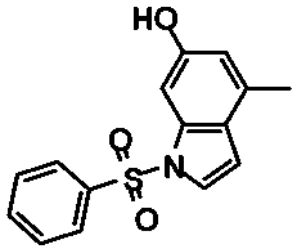


Etapa A: 6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



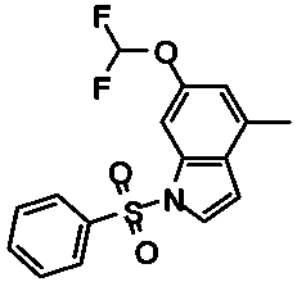
Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación #48, 6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (3,49 g, 84%) se preparó a partir de 6-bromo-4-metil-1*H*-indol (2,5 g, 11,9 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,41 min; MS *m*/*z*: 350 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,85 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,92 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

Etapa B: 4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-ol



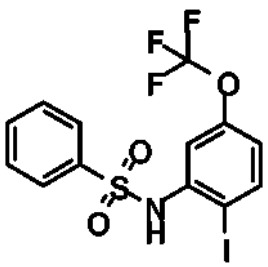
Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación #65, Etapa B y Etapa C, se preparó 4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-ol (2,35 g, 82%) a partir de 6-bromo-4 metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (3,49 g, 9,96 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,03 min; MS *m*/*z*: 288 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,48 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,54 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,74 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H).

Etapa C: 6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



Usando un procedimiento similar a la Preparación 65, Etapa D, 6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1,73 g, 63%) se preparó a partir de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-ol (2,35 g, 8,18 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,44 min; MS *m*/*z*: 338 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 7,99 (m, 2H), 7,83 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,24 (t, *J*=74,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,91 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

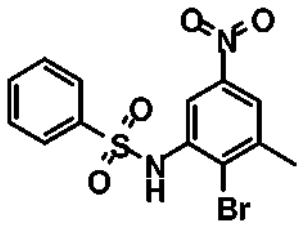
Preparación #75: *N*-(2-yodo-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida



Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación #16, Etapa B, se preparó *N*-(2-yodo-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida (4,28 g, 86%) a partir de 2-yodo-5-(trifluorometoxi)anilina (3,2 g, 10,56 mmol).

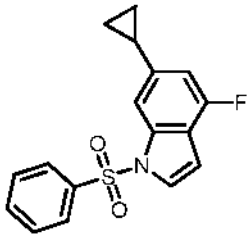
LC/MS (Método i): R_t = 2,28 min; MS *m*/*z*: 444 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,06 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 759 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,88 (m, 1H).

Preparación #76: *N*-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)bencenosulfonamida

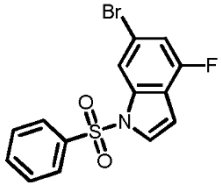


Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación #16, Etapa B, se preparó *N*-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)bencenosulfonamida (3,24 g, 38%) a partir de 2-bromo-3-metil-5-nitroanilina (5,3 g, 22,94 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,16 min; MS *m*/*z*: 369 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,42 (ancho, 1H), 8,10 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

Preparación #77: 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol

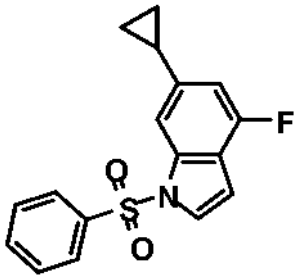


Etapa A: 6-bromo-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



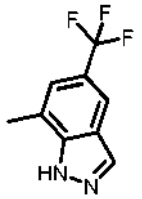
Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación #48, se preparó 6-bromo-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (251 mg, 76%) a partir de 6-bromo-4-fluoro-1*H*-indol (200 mg, 0,93 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,93 min; MS *m/z:* 354 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,06 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,96 ppm (d, *J*=3,8 Hz, 1H).

Etapa B: 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



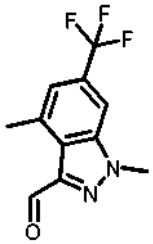
Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación #12, se preparó 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (100 mg, 80%) a partir de 6-bromo-4-fluoro-1*H*-indol (140 mg, 0,39 mmol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,01 (m, 2H), 7,78 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,84 (dd, *J*=3,6, 0,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J*=11,5, 1,2 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

Preparación #78: 7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol

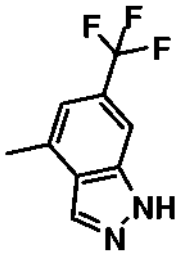


Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación #42, Etapa D, se preparó 7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (550 mg, 46%) a partir de 2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil) benzaldehído (1 g, 4,85 mmol) (Preparación #42, Etapa A). LC/MS (Método i): R_t = 1,87 min; MS *m/z*: 201 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 13,58 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,59 (s, 3H).

Preparación #79: 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído

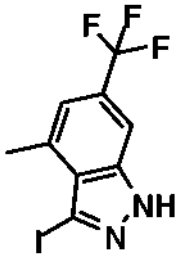


Etapa A: 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol



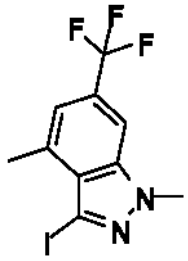
Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación #41, Etapa B, se preparó 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (4,91 g, 72%) a partir de 4-bromo-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (9 g, 34 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 1,89 min; MS *m/z:* 201 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,49 (ancho, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,64 (s, 3H).

Etapa B: 3-yodo-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol



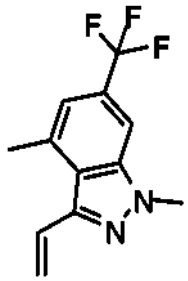
A una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (3 g, 14,99 mmol) en 1,4-dioxano (89,7 mL) se añadió 2 N de solución de hidróxido de sodio (11,24 mL, 22,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió diyodo (4,5 g, 17,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió una S solución de $Na_2S_2O_3$ al 10%, y la mezcla se agitó 15 min a temperatura ambiente, después se extrajo con EtOAc. Se añadió HCl 1M en la capa acuosa y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 5-15% en ciclohexano) para dar 3-yodo-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (4,33 g, 89%) como un polvo blanco. LC/MS (Método i): R_t = 2,22 min; MS *m/z*: 327 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,89 (ancho, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,85 (s, 3H).

Etapa C: 3-yodo-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol



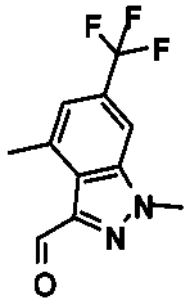
Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación #51, Etapa E, 3-yodo-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (3,5 g, 67%) se preparó a partir de 3-yodo-4- metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (4,3 g, 13,3 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,44 min; MS *m*/*z*: 341 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

Etapa D: 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-3-vinil-1*H*-indazol



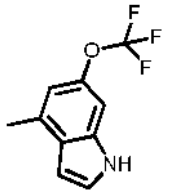
A una solución de 3-yodo-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (3,3 g, 9,70 mmol) en tolueno (105 mL) se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (681 mg, 0,970 mmol) y tributil(vinil)estaño (3,97 mL, 13,58 mmol), y la mezcla de reacción se agitó 2 horas a 90 °C. Se añadió SiO_2, y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20% en ciclohexano) para dar 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-3-vinil-1*H* -indazol (2,33 g, 90%) como un polvo blanco. LC/MS (Método i): R_t = 2,33 min; MS *m*/*z:* 241 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,22 (dd, *J*=17,3, 11,1 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J*=17,3, 2,1 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J*=11,1, 2,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Etapa E: 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído



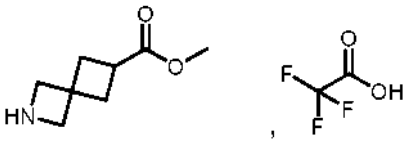
A una solución de 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-3-vinil-1*H*-indazol (2,3 g, 9,70 mmol) en ACN (66 mL) y agua (14,51 mL) se añadió una solución de cloruro de rutenio(III) hidratado (9,70 mL, 0,388 mmol) en agua (9,70 mL), seguido de peryodato de sodio (4,1 g, 19,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio, y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20% en ciclohexano) para dar 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído (1,1 g, 47%) como un polvo blanco. LC/MS (Método i): R_t = 2,15 min; MS *m*/*z*: 243 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,14 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

Preparación #80: 4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-*indol*



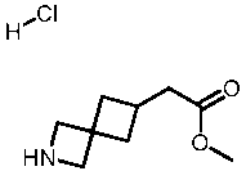
Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación 64, Etapa B, se preparó 4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (373 mg, 57%) a partir de 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina (1,1 g, 3,47 mmol) (Preparación #47, Etapa D). LC/MS (Método i): R_t = 2,24 min; MS *m/z:* 214 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,27 (ancho, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 2,49 (s, 3H).

Preparación #81: metil 2-azaspiro[3,3]heptano-6-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato



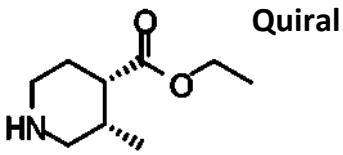
A una solución de metil 2-boc-2-aza-spiro[3,3]heptano-6-carboxilato (400 mg, 1,57 mmol) en DCM (6 mL) se añadió TFA (3,02 mL, 39,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar metil 2-azaspiro[3,3]heptano-6-carboxilato 2,2,2-trifluoro-acetato (422 mg, 100%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 3,98 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 3,90 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,50 (m, 4H).

Preparación #82: clorhidrato de metil 2-(2-azaspiro[3,3]heptan-6-il)acetato

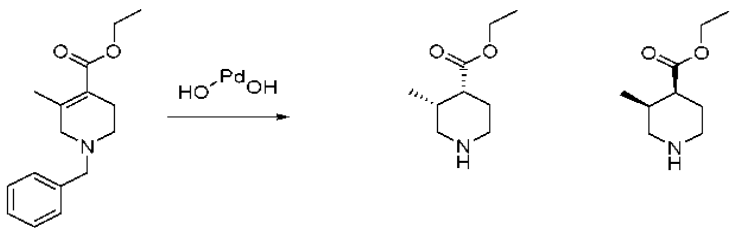


A una solución de ácido 2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azaspiro [3,3]heptan-6-il)acético (309 mg, 1,21 mmol) en EtO-HMeOH (2,3 mL) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,21 mL, 2,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, luego se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de metil 2-(2-azaspiro[3,3]heptan-6-il)acetato (249 mg, 100%) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 3,94 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 1,88 (m, 2H).

Preparación #83: (3S,4S)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato, ácido clorhídrico

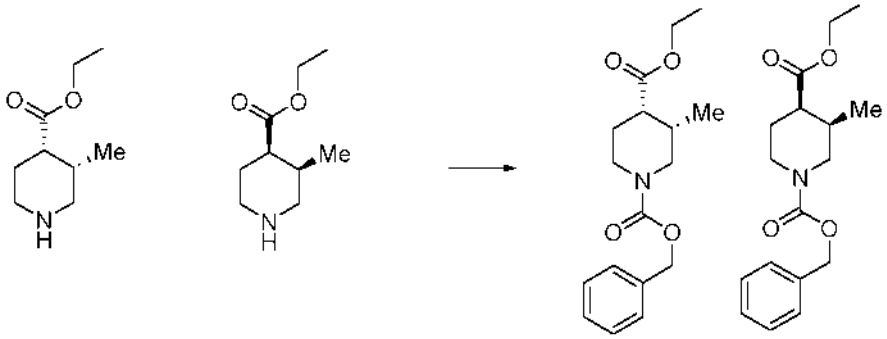


Etapa 1: (cis)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato



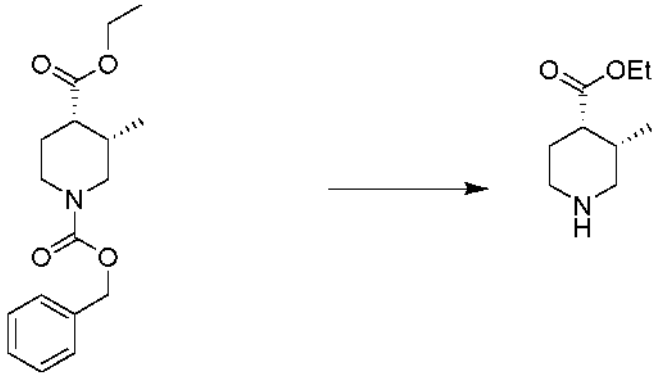
Se cargó un matraz con $Pd(OH)_2$ (2,71 g, 3,86 mmol) y se disolvió en EtOH (100 mL) bajo una manta de nitrógeno. Una solución de etil 1-bencil-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxilato (10 g, 38,6 mmol) (Journal of Med Chem, 2010, vol. 53, # 21 p. 7682-7698) en EtOH (50 mL) se añadió y la reacción se purgó con globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite (cis)-etil 3-metilpiperidin-4-carboxilato (29 g, 169 mmol, 97% de rendimiento). LC/MS (Método i) R_t = 0,1 min.; MS m/z: 130 $(M+H)^+$.

Etapa 2: (3R,4R)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato, ácido clorhídrico y (3S,4S)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato, ácido clorhídrico



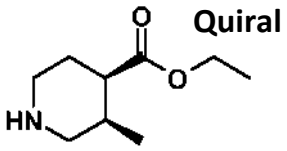
Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,35 mL, 30,7 mmol) a una solución de rac-(3R,4R)-etil 3-metil-ilpiperidina-4-carboxilato (5,00 g, 29,2 mmol) (mezcla de isómeros cis/trans 10:1) se disolvió en DCM (97 mL) a temperatura ambiente en un matraz de 250 mL. Bencil 2,5-dioxopirrolidina-1-carboxilato (6,81 g, 28,6 mmol) se añadió por lotes a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se concentró hasta la sequedad y luego se redisolvió en éter. La solución se lavó con agua, solución de HCl al 10% (2x 20 mL), seguido de una solución de salmuera (20 mL), y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Los isómeros cis se separaron por SFC prep: isopropanol al 10% en CO_2 (60 mL/min, 140 bar, 40 °C). El tiempo de ciclo fue de 4,40 min, con un tiempo de ejecución simple de 22 min. Se usó isopropanol de grado HPLC con CO_2 grado SFC. La cromatografía usó una columna YMC-SC de 30 x 150 mm (partículas de 5 µm). LC/MS (Método i) Rt = 1,60 min.; MS m/z: 306 (M+H)+.

Etapa 3: (3S,4S)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato, ácido clorhídrico

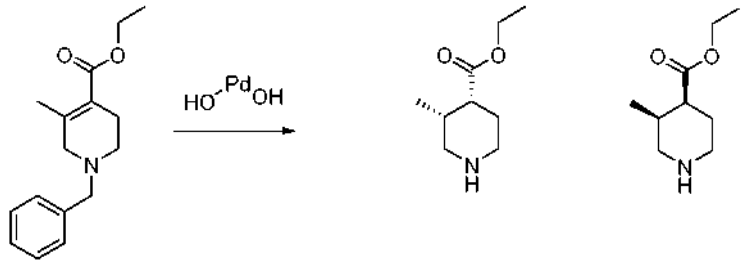


Se añadió paladio sobre carbono (4,18 g, 3,93 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo una manta de nitrógeno. (3S,4S)-1-bencil 4-etil 3-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato (12 g, 39,3 mmol) se disolvió en EtOH (7 mL) y se añadió al matraz de reacción. El matraz se purgó con una atmósfera de hidrógeno y luego se agitó durante aproximadamente 18 h. Al finalizar, se eliminó el hidrógeno y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La solución se concentró hasta la sequedad. Se añadió éter (10 mL) seguido de HCl en éter (58,9 mL, 58,9 mmol), que precipitó un sólido de color blanco. El sólido se filtró bajo una corriente de nitrógeno y luego se secó en un horno de vacío durante aproximadamente dos horas. El material se recogió como un sólido de color blanco puro (3S,4S)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato, ácido clorhídrico (5,3 g, 25,5 mmol, rendimiento del 64,9%). LC/MS (Método i) R_t = 0,1 min.; MS *m/z*: 130 (M+H)+.

Preparación #84: (3R,4R)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato, ácido clorhídrico

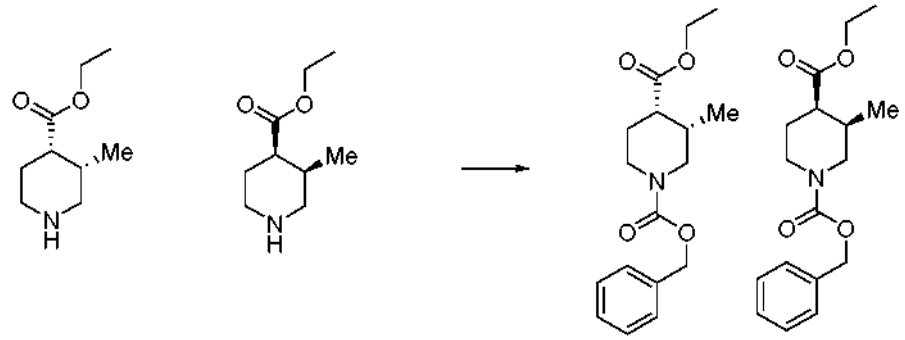


Etapa 1: (cis)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato



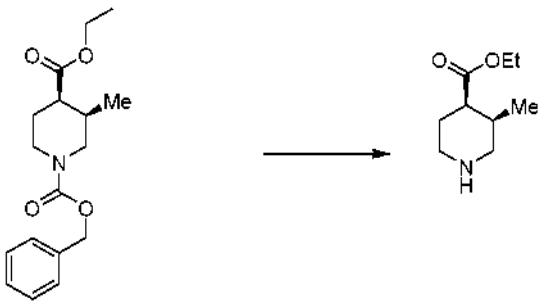
Se cargó un matraz con $Pd(OH)_2$ (2,71 g, 3,86 mmol) y se disolvió en EtOH (100 mL) bajo una manta de nitrógeno. Una solución de etil 1-bencil-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxilato (10 g, 38,6 mmol) (Journal of Med Chem, 2010, vol. 53, # 21 p. 7682-7698) en EtOH (50 mL) se añadió y la reacción se purgó con globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. El catalizador se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar (cis)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato (29 g, 169 mmol, 97%) como un aceite. LC/MS (Método i) R_t = 0,1 min.; MS m/z: 130 (M+H)+.

Etapa 2: (3R,4R)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato, ácido clorhídrico



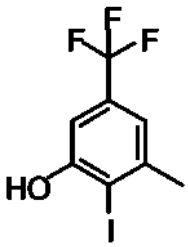
Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,35 mL, 30,7 mmol) a una solución de rac-(3R,4R)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato (5,00 g, 29,2 mmol) (mezcla de isómeros cis/trans 10:1) disueltos en DCM (97 mL) a temperatura ambiente en un matraz de 250 mL. Se añadió por lotes bencil 2,5-dioxopirrolidina-1-carboxilato (6,81 g, 28,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se concentró hasta la sequedad y luego se redisolvió en éter. La solución se lavó con agua, solución de HCl al 10% (2x 20 mL), seguido de una solución de salmuera (20 mL), y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Los isómeros cis se separaron por SFC prep: isopropanol al 10% en CO_2 (60 mL/min, 140 bar, 40 °C). El tiempo de ciclo fue de 4,40 min, con un tiempo de ejecución simple de 22 min. Se usó isopropanol de grado HPLC con CO_2 grado SFC. La cromatografía usó una columna YMC-SC de 30 x 150 mm (partículas de 5 mm). LC/MS (Método i) R_t = 1,60 min.; MS m/z: 306 (M+H)+.

Etapa 3: (3R,4R)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato, ácido clorhídrico



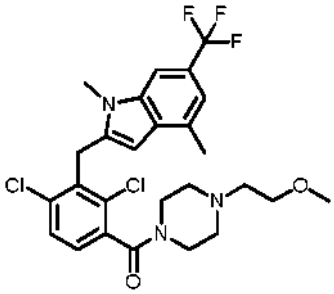
Se añadió paladio sobre carbono (2,67 g, 2,505 mmol) a un matraz seco de 500 mL de 2 bocas purgado con nitrógeno. Se añadió una cantidad mínima de EtOAc para humedecer el catalizador y luego se añadió EtOH (200 mL) cuidadosamente al matraz mientras se agitaba. Se añadió (3R,4R)-1-bencil 4-etil 3-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato (15,3 g, 50,1 mmol) en 50 mL de EtOH y luego el matraz se purgó tres veces con una atmósfera de hidrógeno. La reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla se evacuó luego con nitrógeno y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró hasta un aceite crudo. El aceite se disolvió en éter (50 mL) y luego se añadió HCl 4 M en éter. La solución se filtró en un embudo de vidrio fritado bajo una corriente de nitrógeno y luego se secó en un horno de vacío durante un par de horas para proporcionar (3R,4R)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato, ácido clorhídrico (6,88 g, 66%). LC/MS (Método i) Rt = 0,1 min.; MS m/z: 130 (M+H)+.

Preparación #85: 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

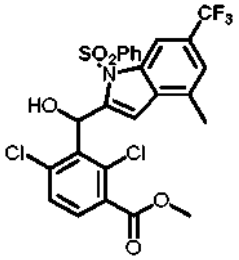


A una solución de 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)anilina (3 g, 9,97 mmol) (Preparación #16, Etapa A) en ácido acético (30 mL, 9,97 mmol) y enfriada a 10 °C se añadió gota a gota nitrito de sodio (1,031 g, 14,95 mmol) en solución en ácido sulfúrico (18 mL, 9,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos entre 10 y 15 °C. Esta solución se añadió gota a gota a una solución de agua a reflujo (54 mL) y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos a reflujo. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (3 g, 100%) como un aceite naranja. LC/MS (Método i): R_t = 2,19 min; MS *m*/*z*: 301 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,96 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo A: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metanona

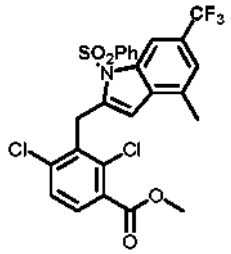


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



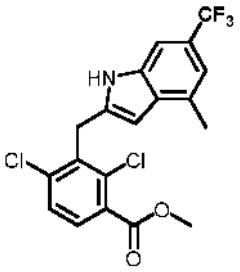
A una solución de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #16) (300 mg, 0,680 mmol) en DMF (2 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (23,86 mg, 0,034 mmol), yoduro de cobre(I) (6,47 mg, 0,034 mmol), trietilamina (2 mL) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-ilo)benzoato (229 mg, 0,884 mmol) (Preparación #1). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 110 °C bajo microondas durante 20 minutos y luego se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-60% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (400 mg, 99%) como un aceite de color marrón. LC/MS (Método h) R_t = 3,33 min.; MS *m*/*z*: 630 $[M-H]^-$+ CH_3COOH. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,08 (s, 1H) 7,80 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 5,56 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



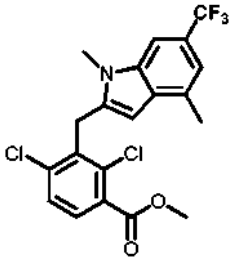
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (440 mg, 0,769 mmol) en DCM (4,6 mL) enfriado a 0 °C se añadió trietilsilano (0,613 mL, 3,84 mmol), dietil eterato de trifluoruro de boro (0,483 mL, 3,84 mmol) y TFA (0,046 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se diluyó con agua. La capa acuosa obtenida se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (413 mg, 94%) como un sólido negro. LC/MS (Método h) R_t = 3,79 min.; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



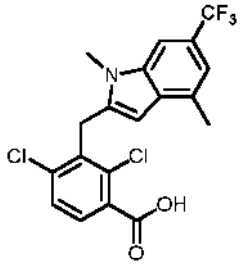
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (6,16 g, 11,07 mmol) en THF (200 mL) se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (13,29 mL, 13,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante una hora y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3,3 mL, 3,3 mmol) y se calentó a reflujo durante una hora más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (3,8 g, 66%) como un sólido amarillo. LC/MS (Método h) R_t = 3,39 min.; MS *m*/*z:* 416 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



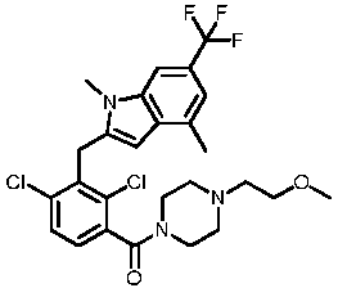
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (3,80 g, 9,13 mmol) en DMF (100 mL) se añadió en porciones hidruro de sodio (0,402 g, 10,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se añadió yodometano (0,628 mL, 10,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (3,7 g, 94%) como sólido de color beige.
LC/MS (Método h) R_t = 3,51 min.; MS *m/z:* 430 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)

Etapa 5: 2,4-dicloro-3-(((trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil-6- 1,4-dimetil)benzoico



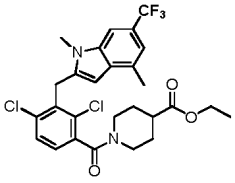
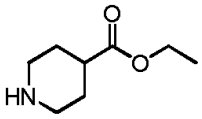
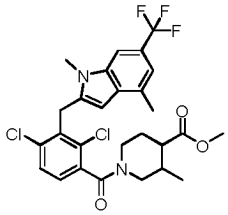
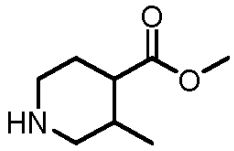
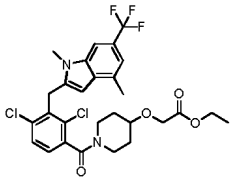
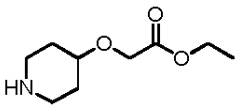
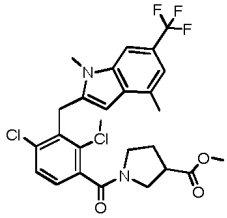
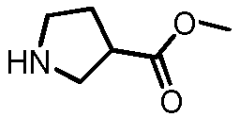
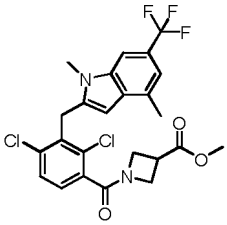
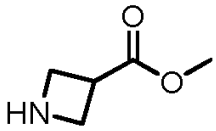
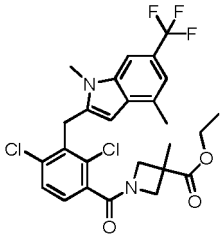
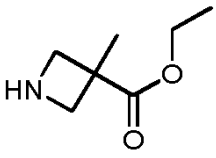
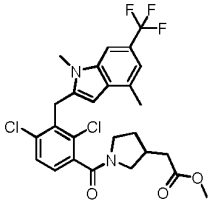
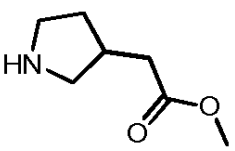
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (3,7 g, 8,60 mmol) en THF (100 mL) se añadió hidróxido de litio (0,722 g, 17,20 mmol) en agua (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en agua y se acidificó a pH = 3-4 mediante la adición de una solución de HCl 1N. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (3,5 g, 95% de rendimiento) como un polvo blanco. LC/MS (Método h) R_t = 3,08 min.; MS *m*/*z*: 416 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,55 (ancho, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,49 (s, 3H)

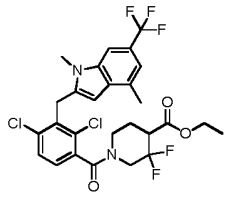
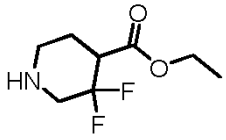
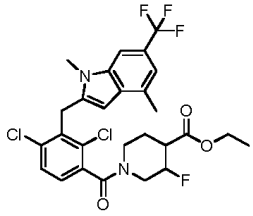
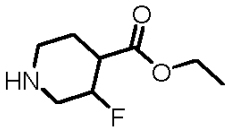
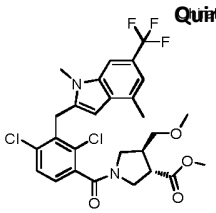
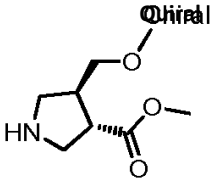
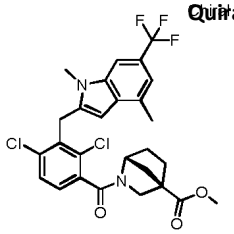
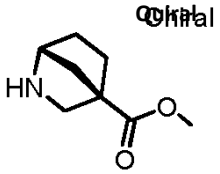
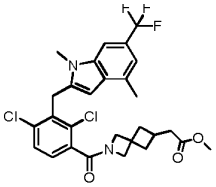
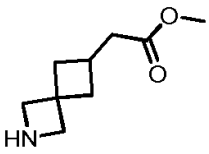
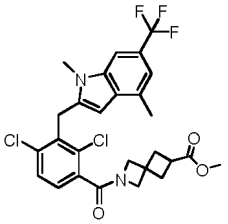
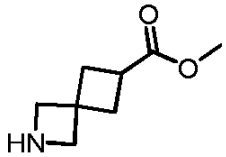
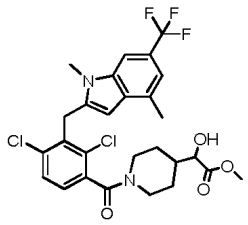
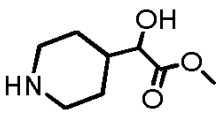
Etapa 6: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metanona

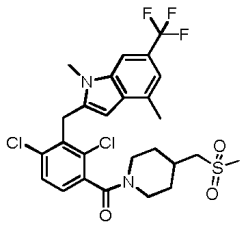
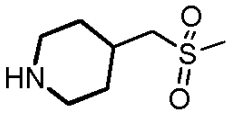
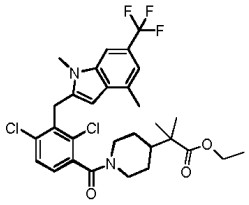
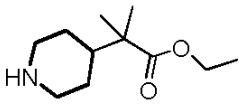
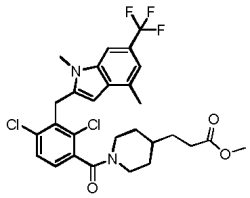
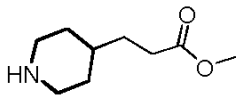
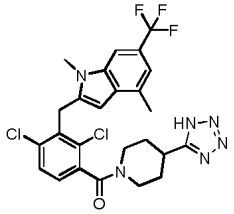
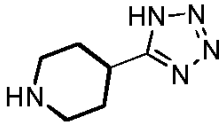
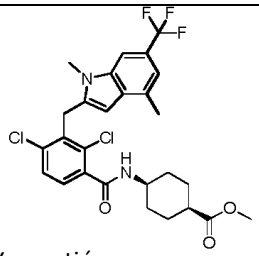
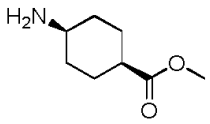
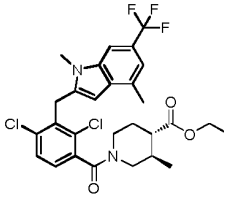
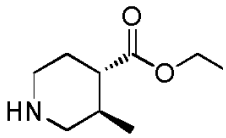
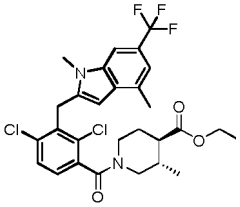
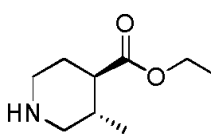


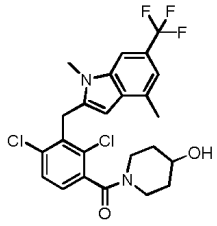
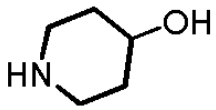
A una solución de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (102 mg, 0,245 mmol) en DCM (2 mL) se añadió trietilamina (0,044 mL, 0,319 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (49,5 mg, 0,319 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (43,0 mg, 0,319 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 1-(2-metoxietil)piperazina (0,044 mL, 0,294 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH 0-5% en DCM) para dar (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metanona (59 mg, 43,6%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método g) R_t = 1,34 min.; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,67 (s,

Tabla A. Se prepararon los siguientes intermedios a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo A, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

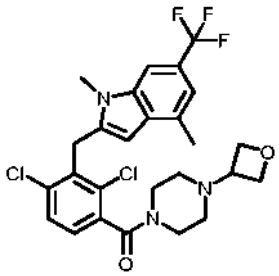
Ejemplo #	**Producto**	**Amina**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
A-1			3,38 (Método h)	555
A-2			3,35 (Método h)	555
A-3			3,28 (Método h)	585
A-4			3,15 (Método h)	527
A-5			3,10 (Método h)	513
A-6			3,35 (Método h)	541
A-7			3,19 (Método h)	541

Ejemplo #	Producto	Amina	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A-8			3,43 min (Método h)	591
A-9			2,72 min (Método i)	573
A-10			2,59 min (Método i)	571
A-11			2,63 (Método i)	553
A-12			2,66 (Método i)	567
A-13			2,60 (Método i)	553
A-14			2,42 (Método i)	571

Ejemplo #	Producto	Amina	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A-15			1,84 (Método g)	575
A-16			2,84 (Método i)	597
A-17			2,62 (Método i)	569
A-18			1,79 (Método g)	551
A-19	 Y enantiómero And enantiomer	 And enantiomer Y enantiómero	2,63 (Método i)	555
A-20			3,05 (Método i)	569
A-21			3,05 (Método i)	569

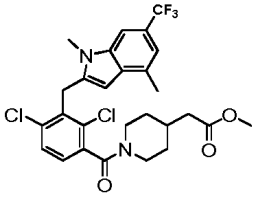
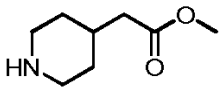
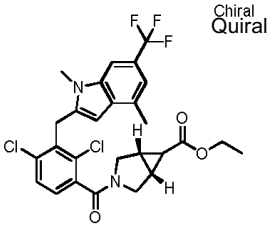
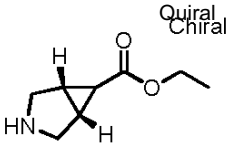
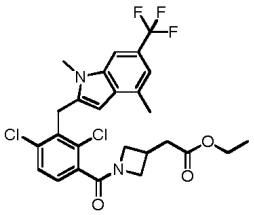
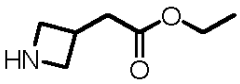
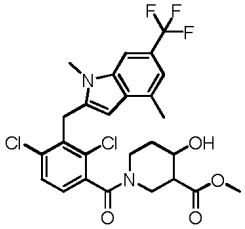
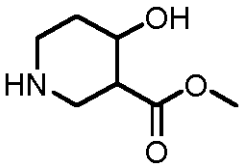
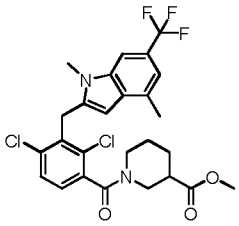
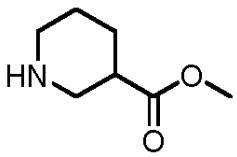
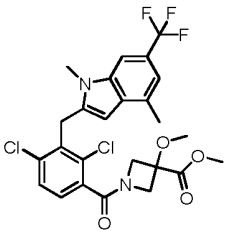
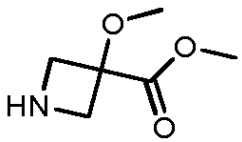
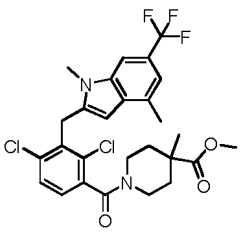
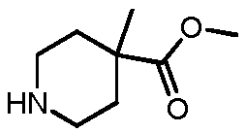
Ejemplo #	Producto	Amina	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A-22			2,90 (Método g)	501

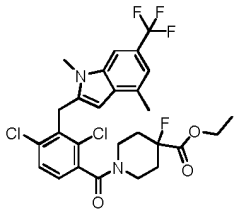
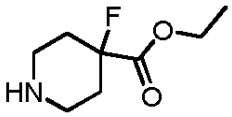
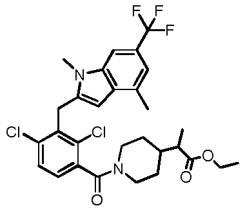
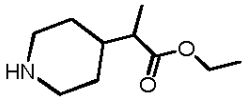
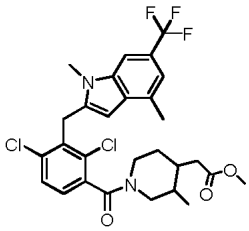
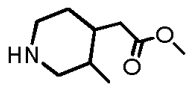
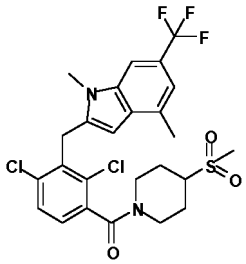
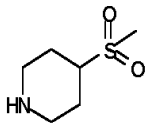
Ejemplo A1: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)metanona



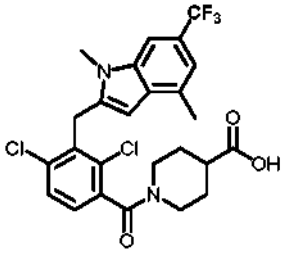
A una solución de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo A, Etapa 5) (100 mg, 0,240 mmol) en DMF (519 µL) se añadió HATU (110 mg, 0,288 mmol) y 4-metilmorfolina (106 µL, 0,961 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se añadió 1-(oxetan-3-il)piperazina (41,0 mg, 0,288 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y el precipitado formado se filtró y se lavó con agua y se trituró en éter dietílico para dar (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona (81 mg, 62%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método g) R_t = 1,73 min.; MS *m/z:* 540 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,43 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (m; 2H), 3,43 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,38-2,18 (m, 4H).

Tabla A1. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo A, Etapa 5), usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

Ejemplo #	**Producto**	**Amina**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
A1-1			3,30 (Método h)	555
A1-2			3,32 (Método h)	553
A1-3			3,24 (Método h)	541
A1-4			2,95 (Método h)	557
A1-5			3,30 (Método h)	541
A1-6			3,16 (Método h)	543
A1-7			3,41 (Método h)	555

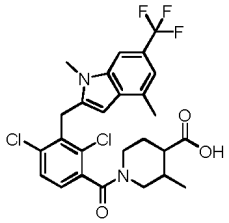
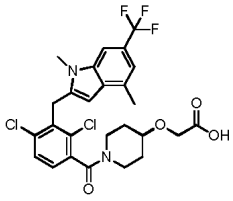
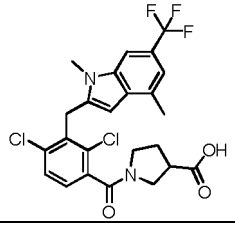
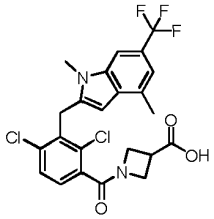
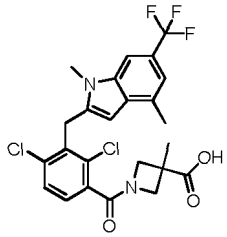
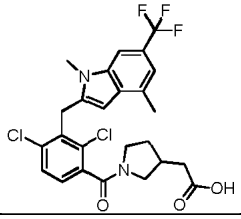
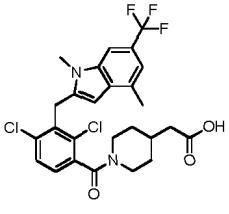
Ejemplo #	Producto	Amina	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A1-8			3,38 (Método h)	573
A1-9			2,80 (Método i)	583
A1-10		 (Preparación #50)	2,71 (Método i)	569
A1-11			1,78 (Método g)	561

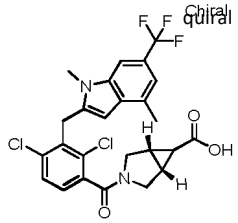
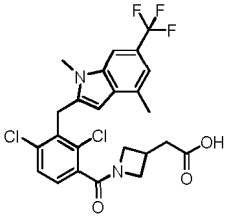
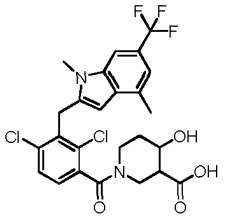
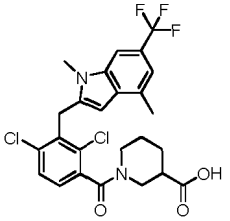
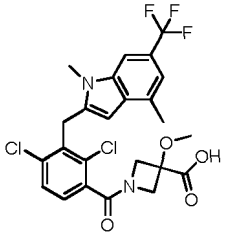
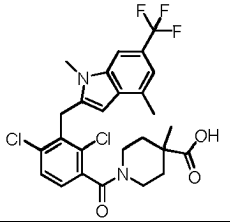
Ejemplo B: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

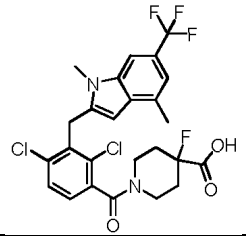
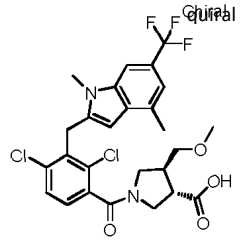
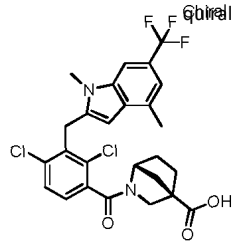
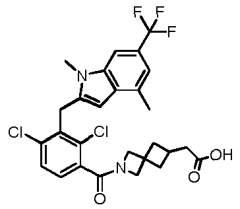
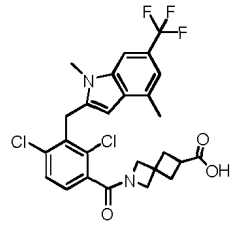
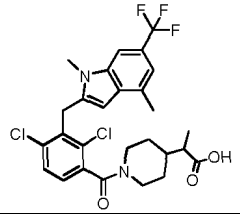
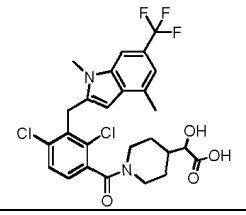


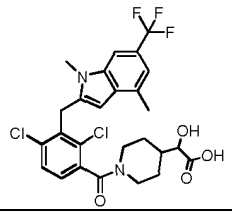
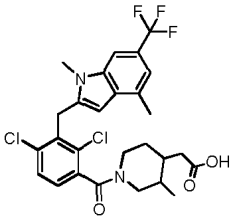
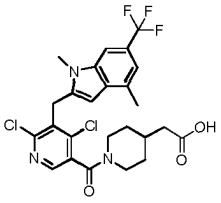
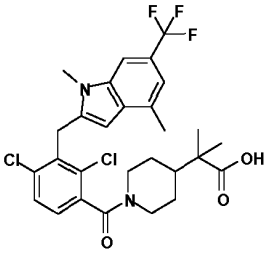
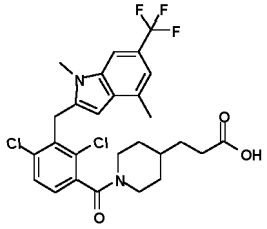
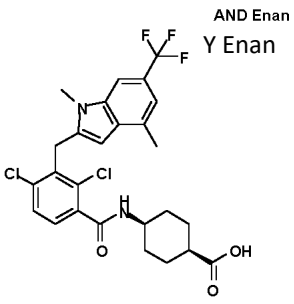
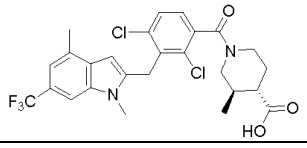
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico (1,465 g, 95% de rendimiento) se preparó a partir de etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (Tabla A. A-1) (1,6 g, 2,88 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,79 min.; MS *m/z:* 527 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 13,36 (ancho, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (m, 2H)

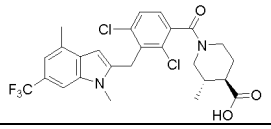
Tabla B. Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento a partir de los ésteres apropiados (como se describe en las Tablas A y A1, BH).

Ejemplo	Producto	Éster	R_t min (Método g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-1		A-2	1,82	541
B-2		A-3	1,79	557
B-3		A-4	1,76	513
B-4		A-5	1,74	499
B-5		A-6	1,80	513
B-6		A-7	1,80	527
B-7		A1-1	1,82	541

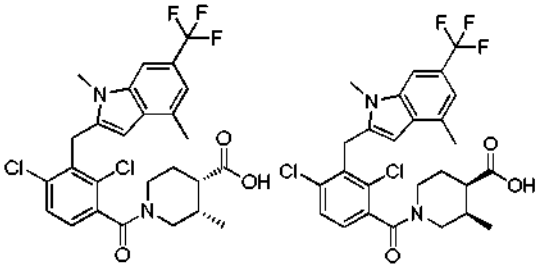
Ejemplo	Producto	Éster	R_t min (Método g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-8		A1-2	1,76	525
B-9		A1-3	1,74	513
B-10		A1-4	1,70	543
B-11		A1-5	2,92	527
B-12		A1-6	2,76	529
B-13		A1-7	1,86	541

Ejemplo	Producto	Éster	R_t min (Método g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-14		A1-8	1,92	545
B-15		A-10	1,82	557
B-16		A-11	1,85	539
B-17		A-12	1,86	553
B-18		A-13	1,82	539
B-19		A1-9	1,87	555
B-20		A-14	1,79	557

Ejemplo	Producto	Éster	R_t min (Método g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-20		A-14	1,79	557
B-21		A1-10	1,88	555
B-22		BH-1	1,74	542
B-23		A-16	2,51 (Método i)	569
B-24		A-17	1,89 (Método g)	555
B-25		A-19	1,84 (Método g)	541
B-26		A-20	2,32 (Método i)	541

Ejemplo	Producto	Éster	R_t min (Método g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
B-27		A-21	2,32 (Método i)	541

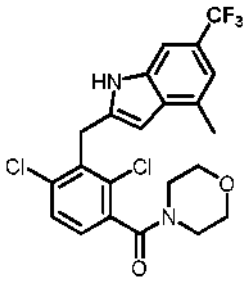
Ejemplo B.2: ácido (3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico y ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico



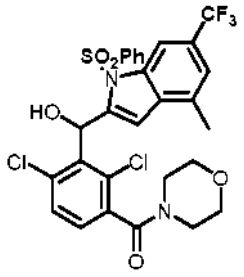
Ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico (Ejemplo B1, Tabla B, 400 mg) se disolvió en cloruro de metileno y se purificó usando el Método o de los métodos de purificación quiral (Tabla 2). Las fracciones del primer isómero eluyente se agruparon y se analizaron.

Ácido (3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico (0,123 g, 0,227 mmol, 28,7% de rendimiento) LC/MS (Método 1) R_t = 2,5 min.; MS *m/z*: 539 $[M-H]^-$, 541 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12,33 (bs, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,15-4,55 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 3H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,18-2,92 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 3H), 2,34-2,06 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 2H), 0,95-0,70 (m,4H)
HPLC quiral 2,9 min (Método n, >99% ee).
Las fracciones del segundo pico de elución se agruparon y analizaron.
Ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil) benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico (0,138 g, 0,255 mmol, 32,2% de rendimiento) LC/MS (Método 1) R_t = 2,5 min.; MS *m/z*: 539 $[M-H]^-$, 541 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12,33 (bs, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,15-4,55 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 3H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,18-2,92 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 3H), 2,34-2,06 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 2H), 0,95-0,70 (m,4H).
HPLC quiral 3,7 min (Método n, >99% ee).

Ejemplo C: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

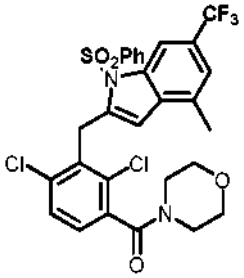


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



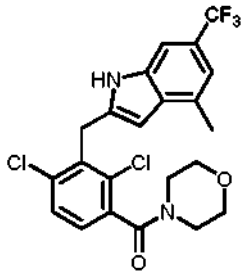
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, (2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (3,7 g, 87%) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #16) (3 g, 6,80 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (2,78 g, 8,84 mmol) (Preparación #3). LC/MS (Método k) R_t = 3,10 min.; MS *m*/*z*: 627[M+H]$^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



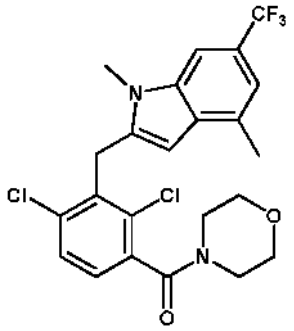
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (3 g, 86%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (3,67 g, 5,85 mmol).
LC/MS (Método k) R_t = 3,56 min.; MS *m*/*z*: 611[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



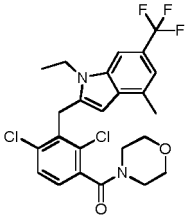
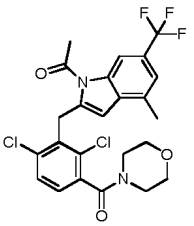
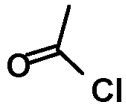
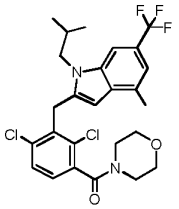
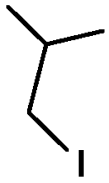
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (130 mg, 59%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (286 mg, 0,468 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,36min.; MS *m*/*z*: 471 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,55 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo D: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

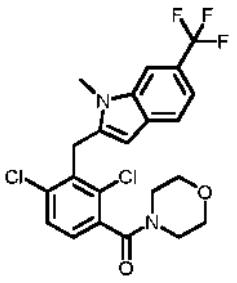


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (26 mg, 50%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo C) (50 mg, 0,106 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,91 min.; MS *m*/*z*: 485[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,0Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,0Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

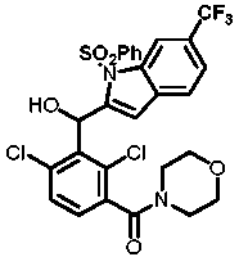
Tabla D. Los siguientes análogos se prepararon a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo C) usando el mismo procedimiento y usando el electrófilo apropiado.

Ejemplo	**Producto**	**Electrófilo**	**R_t min (Método g)**	***m*/*z* ESI+ (M+H)$^+$**
D-1		EtI	1,96	499
D-2			1,86	513
D-3			2,11	527

Ejemplo E: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

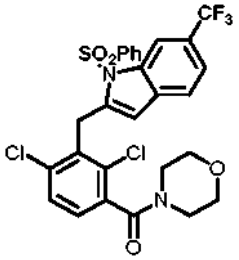


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona:



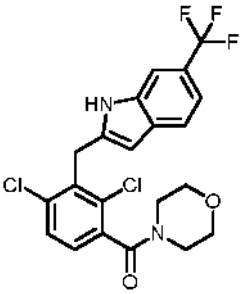
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (491 mg, 81%) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (420 mg, 0,983 mmol) (Preparación #29) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (402 mg, 1,28 mmol) (Preparación #3). LC/MS (Método g) R_t = 1,77 min.; MS *m*/*z*: 612[M+H]$^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino) metanona



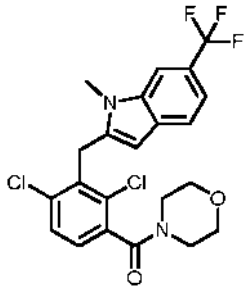
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (196 mg, 47%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (430 mg, 0,701 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 2,00 min.; MS *m*/*z*: 597 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,21 (m, 2H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



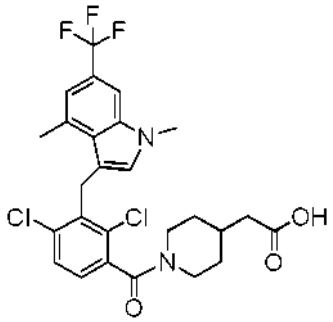
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (103 mg, 69 %) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (182 mg, 0,305 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,76 min.; MS *m*/*z*: 457 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,53 (s, 1H),7,65 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,0Hz, *J* = 4,0Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

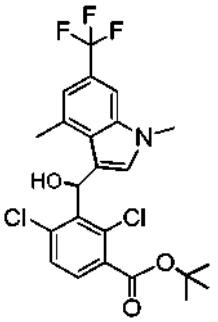


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (68 mg, 77%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (86 mg, 0,188 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,83 min.; MS *m*/*z*: 471 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Ejemplo F: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

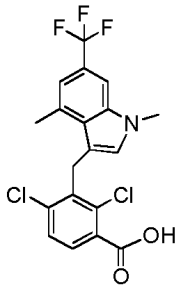


Etapa 1: terc-butil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato



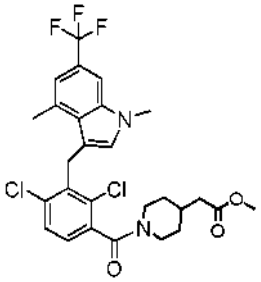
A una solución de terc-butil 2,4-diclorobenzoato (Preparación #33, Etapa A) (748 mg, 3,03 mmol) en THF (20 mL) y enfriada a -78 °C se añadió diisopropilamida de litio (1,816 mL, 3,63 mmol) diluido en THF (10 mL) y ya enfriado a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. A -78 °C, se añadió 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbaldehído (Preparación #51) (730 mg, 3,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-50% en ciclohexano) para dar terc-butil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato (355 mg, 23%) como un sólido naranja. LC/MS (Método i) R_t = 2,79 min.; MS *m*/*z:* 546 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 5,93 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,54 (s, 9H)

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoico



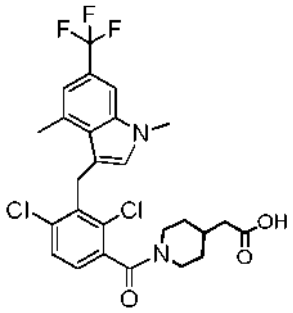
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoico (20 mg, 31 %) se preparó a partir de terc-butil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato (50 mg, 0,10 mmol). Mezcla con la indolina correspondiente (30%) LC/MS (Método i) R_t = 2,56 min.; MS *m*/*z*: 416 $[M+H]^+$

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



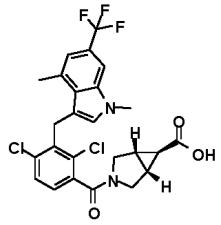
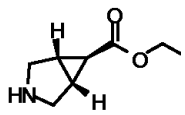
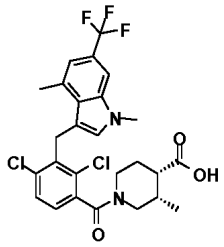
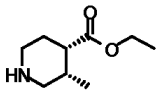
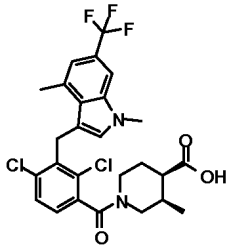
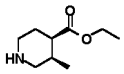
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (65 mg, 77%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(tri-fluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoico (50 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (26 mg, 0,13 mmol). Mezcla con la indolina correspondiente (22%). LC/MS (Método i) R_t = 2,72 min.; MS *m*/*z*: 555 $[M+H]^+$

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

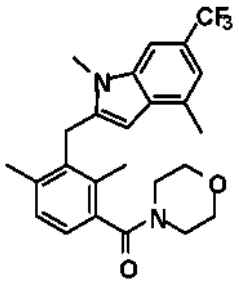


A una solución de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (65 mg, 0,117 mmol) en dioxano (1,25 mL) y agua (0,5 mL) se añadió hidróxido de sodio (11,70 mg, 0,293 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en agua y se acidificó hasta pH = 3-4 mediante la adición de una solución de HCl 1N. El precipitado obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS preparativa (Método 12) para dar ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (18 mg, 28%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método g) R_t = 1,92 min.; MS *m*/*z*: 541 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,12 (br, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,39 y 7,32 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,78 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

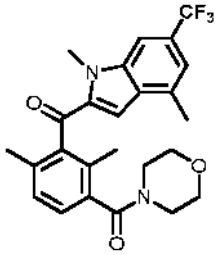
Tabla F. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoico (Ejemplo F, Etapa 2) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

	Estructura	**Amina inicial**	**R_t min (Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
F1-1			1,87 (Método g)	525
F1-2			1,95 (Método g)	541
F1-3			1,90 (Método g)	541

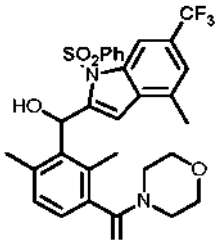
Ejemplo G: (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetil-fenil)(morfolino)metanona



Ejemplo G1: (2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona

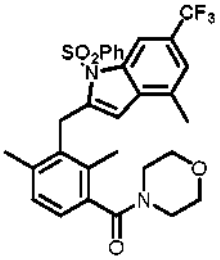


Etapa 1: (3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil) (morfolino)metanona



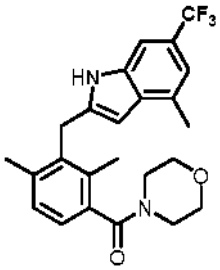
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, (3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (374 mg, 94%) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #16) (300 mg, 0,680 mmol) y (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (223 mg, 0,816 mmol) (Preparación #4). LC/MS (Método h) R_t = 3,05 min.; MS *m*/*z*: 587 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,08 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,45 (m, 3H).

Etapa 2: (2,4-dimetil-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



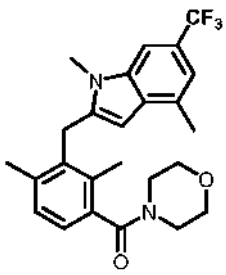
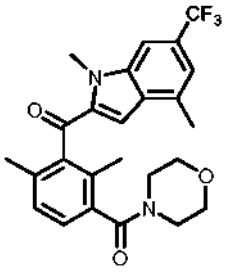
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, (2,4-dimetil-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (346 mg, 95%) se preparó a partir de (3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (374 mg, 0,638 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,30 min.; MS *m*/*z*: 571 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dimetil-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



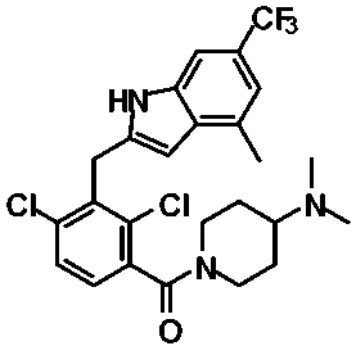
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, (2,4-dimetil-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (198 mg, 76%) se preparó a partir de (2,4-dimetil-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (346 mg, 0,606 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,80min.; MS *m/z:* 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,39 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Etapa 4: (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona y (2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona:

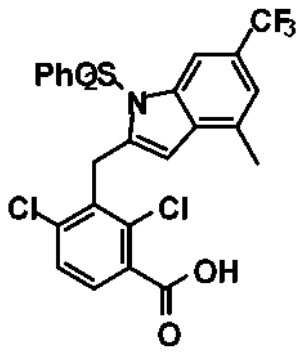



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil) (morfolino)metanona (30 mg, 19%) se preparó a partir de (2,4-dimetil-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (154 mg, 0,358 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,87 min.; MS *m/z*: 445[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).
Esta reacción también proporcionó un producto de oxidación que se aisló y caracterizó: (2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona (32 mg, 19%). LC/MS (Método g) R_t = 1,84 min.; MS *m/z*: 459[M+H]$^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo H: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)pipe-ridin-1-il)metanona

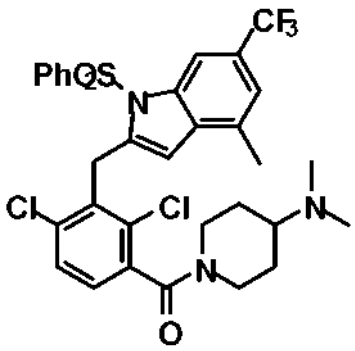


Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1-indol-2-il)metil)benzoico



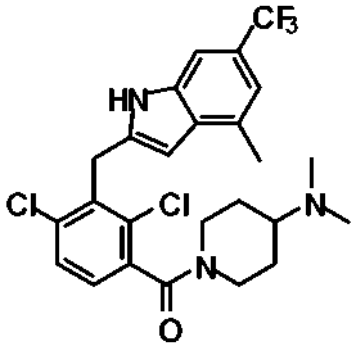
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoico (280 mg, 82%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (Ejemplo A, Etapa 2) (350 mg, 0,629 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,33 min.; MS *m/z:* 542 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)metanona



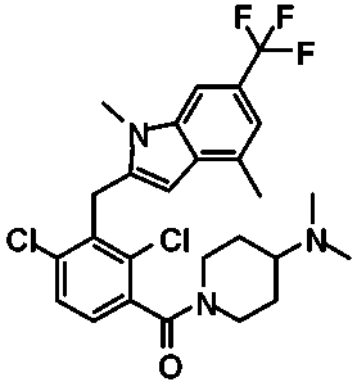
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona (305 mg, 72%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H* -indol-2-il)metil)benzoico (350 mg, 0,645 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (165 mg, 1,29 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,34 min.; MS *m*/*z*: 652 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,27 (m, 2H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona:



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona (190 mg, 86%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)metanona (280 mg, 0,429 mmol).
LC/MS (Método g) R_t = 1,22 min.; MS *m*/*z*: 512 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,40 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,32 (m, 2H).

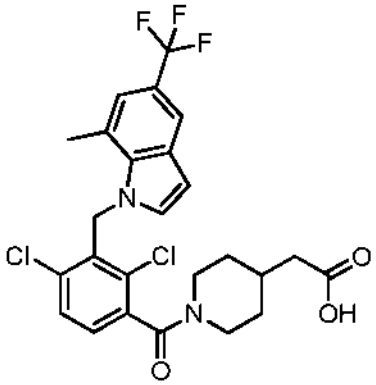
Ejemplo I: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilami-no)piperidin-1 -il)metanona



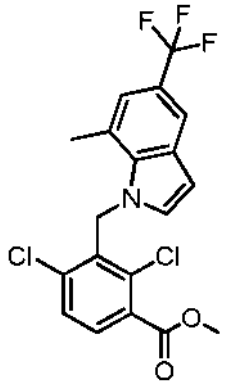
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)metanona (10 mg, 13%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)metanona (Ejemplo H, Etapa 3) (75 mg, 0,146 mmol).
LC/MS (Método g) R_t = 1,29 min.; MS *m*/*z*: 526 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,43

(m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,92 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,32 (m, 2H).

Ejemplo J: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

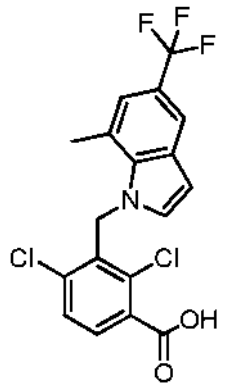


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato



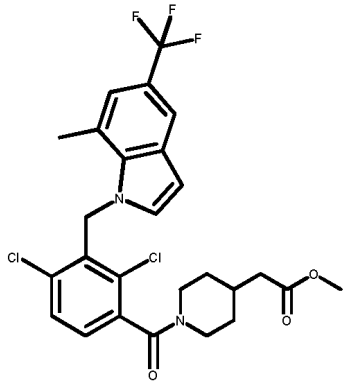
A una solución de 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (Preparación #49) (0,850 g, 4,27 mmol) en N,N-dimetil-formamida (10,67 mL) y se enfrió a 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,188 g, 4,69 mmol) y la reacción se agitó 30 minutos. Se añadió metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (Preparación #1, Etapa B) (1,272 g, 4,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y luego con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-10% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1- il)metil)benzoato (1,55 g, 80%). LC/MS (Método j) R_t = 2,32 min.; MS *m*/*z*: 416 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,74 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico



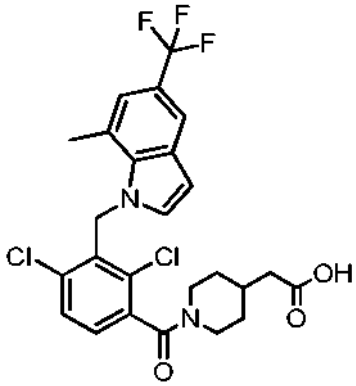
Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil) benzoico (1,44 g, 96%) se preparó a partir de 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato (1,55 g, 3,72 mmol). LC/MS (Método j) R_t = 1,86 min.; MS *m*/*z*: 402 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,8 (br, 1H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,73 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 2,95 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



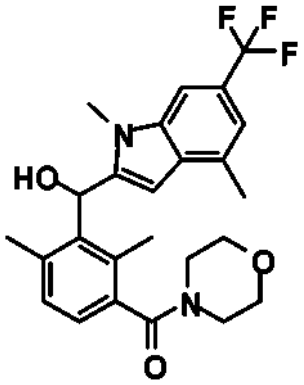
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil) benzoil)piperidin-4-il) acetato (118 mg, 88%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de metil 2-(piperidin-4-il)acetato (62,6, 0,32 mmol).
LC/MS (Método j) R_t = 2,10 min.; MS *m*/*z*: 541 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,70 y 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 y 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H)

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

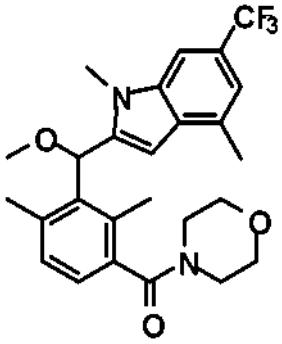


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (99 mg, 89%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (114 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,85 min.; MS *m*/*z*: 527 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (br, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 y 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 y 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

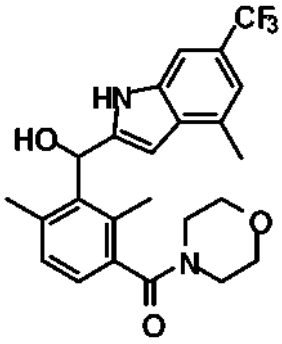
Ejemplo K: (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona



Ejemplo K1: (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(metoxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona

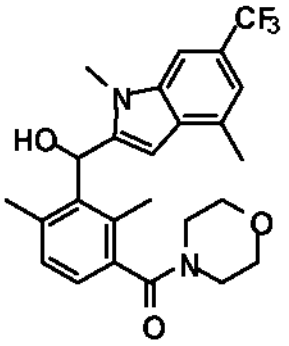
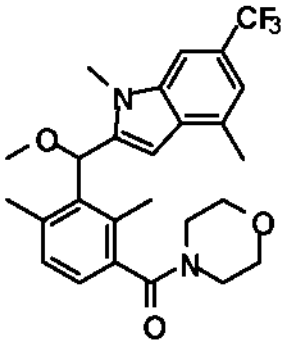


Etapa 1: (3-(hidroxi(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, (3-(hidroxi(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (189 mg, 39%) se preparó a partir de (3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (Ejemplo G, Etapa 1) (629 mg, 1,072 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,66 min.; MS *m/z:* 447 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,32 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 4,8Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (m, 2H) 6,38 (s, 1H), 6,24 (d, *J* = 4Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,136 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

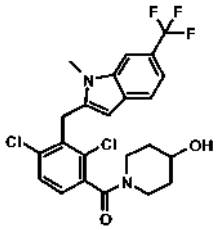
Etapa 2: (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona y (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(metoxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona

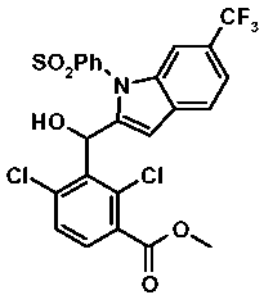
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (14 mg, 7%) se preparó a partir de (3-(hidroxi(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (189 mg, 0,423 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,70 min.; MS *m*/*z*: 461 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7,68 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,96 y 5,92 (s, 1H), 3,86 y 3,82 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,39 y 2,38 (s, 3H), 2,34 y 2,31 (s, 3H), 2,21 y 2,19 (s, 3H).

Durante esta reacción un producto de doble metilación también se aisló y se caracterizó como (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(metoxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (0,5 mg, 0,2%). LC/MS (Método g) R_t = 1,85 min.; MS *m*/*z*: 475 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,65-3,48 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo L: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

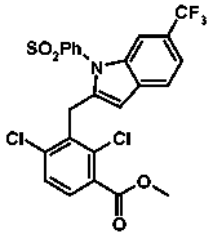


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



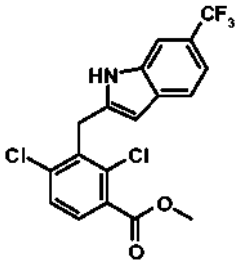
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (7,8 g, 78%) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #29) (7,00 g, 16,4 mmol) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (Preparación #1) (4,7 g, 18,1 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 3,27 min.; MS *m/z:* 540 $[M-H]^-$+CH_3COOH. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



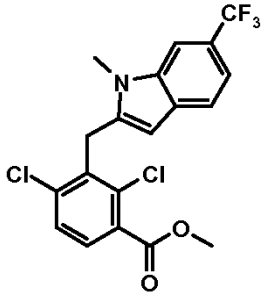
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (6,3 g, 90%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(tri-fluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (7,15 g, 12,8 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,73 min.; MS *m/z*: 540 $[M-H]^-$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 5,68 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



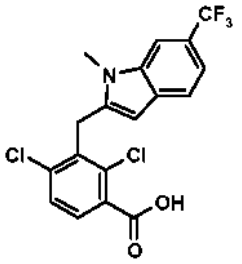
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (4,3 g, 93%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (6,2 g, 11,4 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 3,23 min.; MS *m/z:* 402 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,5 (ancho, 1H), 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 6Hz, *J* = 1,5Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,87 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



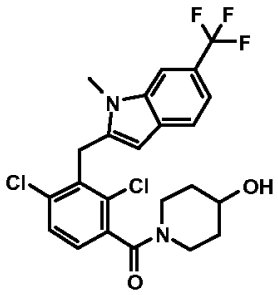
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (3,86 g, 89%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (4,17 g, 10,37 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 2,06 min.; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



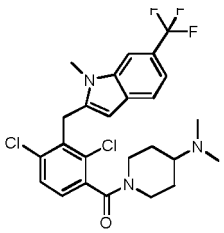
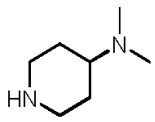
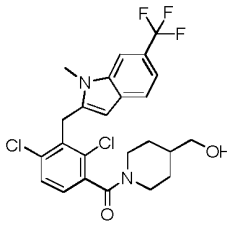
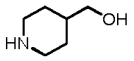
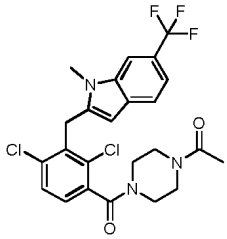
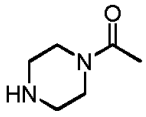
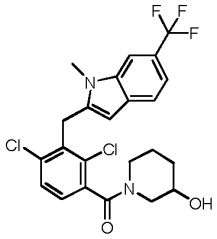
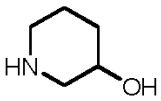
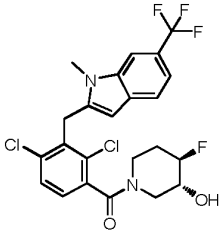
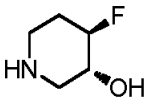
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (1,53 g, 87%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,81 g, 4,35 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 3,08 min.; MS *m*/*z*: 402 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9Hz, *J* = 1,5Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Etapa 6: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

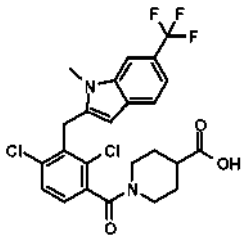


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona (65 mg, 53%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (100 mg, 0,249 mmol) y piperidin-4-ol (37,7 mg, 0,37 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,70 min.; MS *m/z:* 485 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 6,3Hz, *J* = 1,8Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,3Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 6Hz, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,39 (m, 2H).

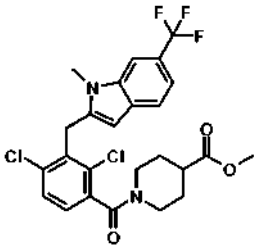
Tabla L. Los siguientes análogos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo L, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

Ejemplo #	**Producto**	**amina**	**R_t min (Método g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
L-1			1,21	512
L-2			1,74	499
L-3			1,69	510 (
L-4			1,75	485
L-5			1,76	503

Ejemplo M: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

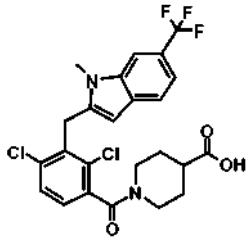


Etapa 1: metil 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato



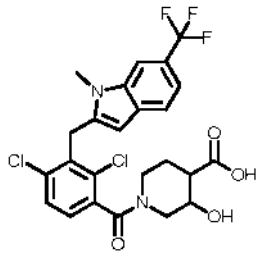
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (172 mg, 73%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo L, Etapa 5) (180 mg, 0,448 mmol) y metil 4-piperidinacarboxilato (96 mg, 0,67 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,17 min.; MS *m/z:* 527 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4Hz, 0,5H), 7,39 (d, *J* = 8,4Hz, 0,5H), 7,26 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 5,72 y 5,69 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,62 y 3,58 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,13-2,94 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

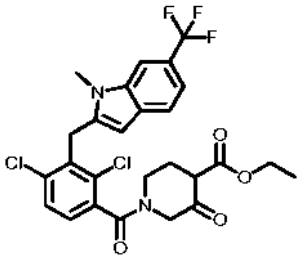


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico (154 mg, 93%) se preparó a partir de metil 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (170 mg, 0,32 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,73 min.; MS *m/z*: 513 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,32 (ancho, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4Hz, 0,5H), 7,39 (d, *J* = 8,4Hz, 0,5H), 7,24 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo N: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidina-4-carboxílico

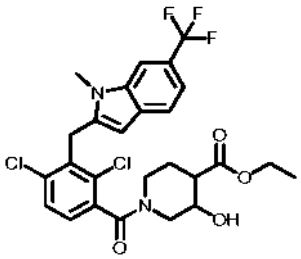


Etapa 1: etil 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-oxopiperidina-4-carboxilato



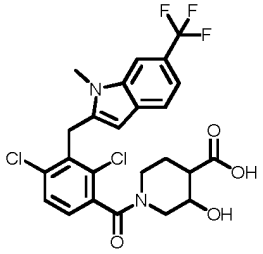
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, etil 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-oxopiperidina-4-carboxilato (221 mg, 59%) se preparó a partir de 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo L, Etapa 5) (250 mg, 0,62 mmol) y clorhidrato de etil 3-oxopiperidina-4-carboxilato (194 mg, 0,93 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,52 min.; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,73 y 5,69 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,51 (m,2H), 3,32 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 1,20 (m, 3H).

Etapa 2: etil 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidina-4-carboxilato:



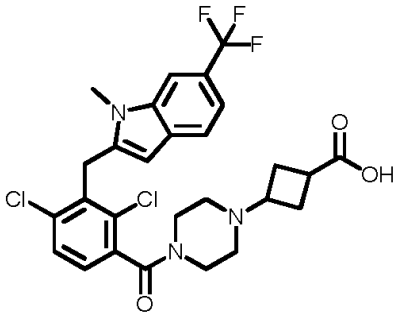
A una suspensión de etil 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-oxo-piperidina-4-carboxilato (218 mg, 0,393 mmol) en EtOHMeOH (4 mL) enfriada a 0 °C se añadió $NaBH_4$ (7,43 mg, 0,196 mmol) y la mezcla se agitó a 5 °C durante 4 horas. Se añadió nuevamente $NaBH_4$ (7,43 mg, 0,196 mmol) y la reacción se agitó durante 5 horas a 5 °C. La reacción se hidrolizó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-70% en ciclohexano) para dar etil 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil) benzoil)-3-hidroxipiperidina-4-carboxilato (150 mg, 69%). LC/MS (Método g) R_t = 1,85 min.; MS *m/z:* 557 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,40 y 5,22 y 5,13 y 5,00 y 4,82 (m, 1H), 4,52-4,25 (m, 3H), 4,22-4,00 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (m, 0,5H), 3,38-3,18 (m, 0,5H), 3,10-2,55 (m, 2,5H), 2,45 (m, 0,5H), 2,00-1,40 (m, 2H), 1,18 (m, 3H).

Etapa 3: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidina-4-carboxílico

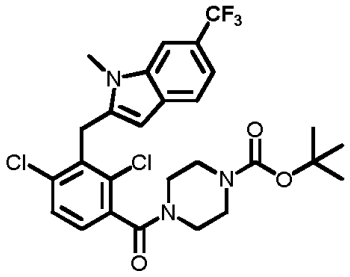


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidina-4-carboxílico (73 mg, 66%) se preparó a partir de etil 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidina-4-carboxilato (Ejemplo M, Etapa 2) (116 mg, 0,208 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 2,60 min.; MS *m/z*: 527 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,47 (m, 3H), 4,19 y 4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,63 y 1,50 (m, 1H).

Ejemplo O: ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico

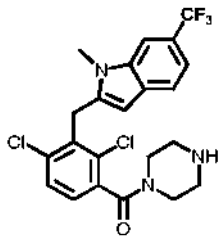


Etapa 1: *terc*-butil 4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazina-1-carboxilato



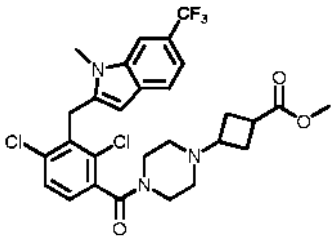
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, *terc*-butil 4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil) benzoil)piperazina-1-carboxilato (840 mg, 100%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo L, Etapa 5) (500 mg, 1,243 mmol) y 1-boc-piperazina (347 mg, 1,86 mmol). LC /MS (Método h) R_t = 3,42 min.; MS *m*/*z*: 570 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,26 (*J* = 9Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona



A una solución de *terc*-butil 4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)pipera-zina-1-carboxilato (840 mg, 1,473 mmol) en DCM (32 mL) y enfriada a 0 °C se añadió TFA (8 mL, 104 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (850 mg, 100%) como un polvo naranja. LC/MS (Método h) R_t = 2,07 min.; MS *m*/*z*: 470 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,51 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,73 (m, 2H).

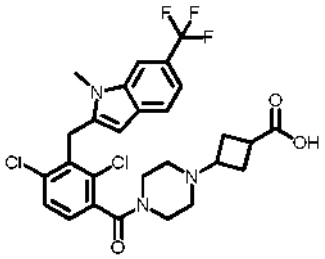
Etapa 3: metil 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1-*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato



A una solución de (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (50 mg, 0,106 mmol) y metil 3-oxociclobutanocarboxilato (31,8 mg, 0,149 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,4 mL) se añadió ácido acético

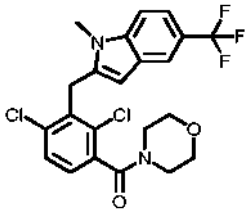
(50 µl, 0,873 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (33,8 mg, 0,159 mmol) y la agitación continuó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato (80 mg, 100%). LC/MS (Método h) R_t = 2,46 min.; MS *m/z*: 582 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,51 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,36-2,05 (m, 8H).

Etapa 4: ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico

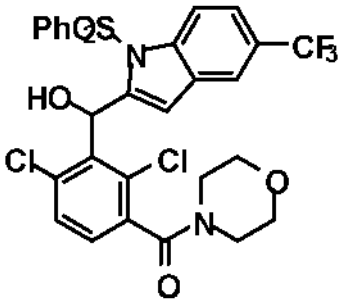


A una solución de metil 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piper-azin-1-il) ciclobutanocarboxilato (200 mg, 0,343 mmol) en dioxano (3,75 mL) y agua (1,5 mL) se añadió hidróxido de sodio (54,9 mg, 1,374 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en agua y se acidificó hasta pH = 3-4 mediante la adición de una solución de HCl 1N. Después de la extracción con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM) para dar ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H* -indol-2-il)metil) benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico (115 mg, 57%). LC/MS (Método g) R_t = 1,30 min., 1,33min; MS *m/z*: 568 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,90 (m, 2H).

Ejemplo P: (2,4-dicloro-3-((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

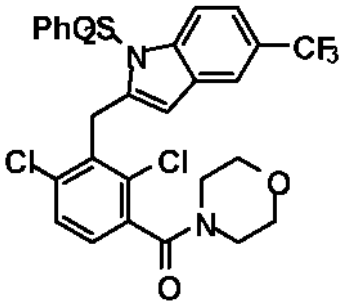


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil) (morfolino)metanona



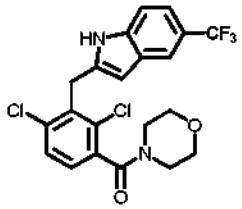
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (850 mg, 74%) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (descrito en la patente FR2890071) (800 mg, 1,873 mmol) y (2,4-dicloro -3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (647 mg, 2,060 mmol) (Preparación #3). LC/MS (Método h) R_t = 2,92 min.; MS *m/z*: 613 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,01 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,77 y 6,71 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



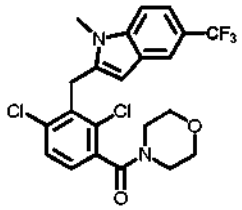
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H* -indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (540 mg, 58%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenil-sulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (840 mg, 1,369 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,33 min.; MS *m*/*z*: 597 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,33 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,49 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



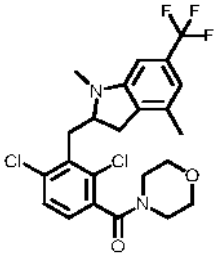
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3 (2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (230 mg, 69%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (500 mg, 0,837 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,86 min.; MS *m*/*z*: 457 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,55 (ancho, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

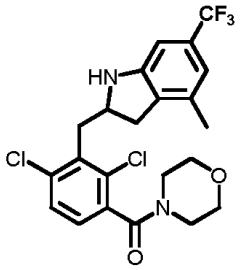


A una solución de (2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (100 mg, 0,219 mmol) en ACNACN (2 mL) se añadió sulfato de dimetilo (0,031 mL, 0,328 mmol) y carbonato de cesio (143 mg, 0,437 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó por LC/MS preparativa para dar (2,4-dicloro-3-((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (50 mg, 45%). LC/MS (Método g) R_t = 1,78 min.; MS *m*/*z*: 471 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Ejemplo Q: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

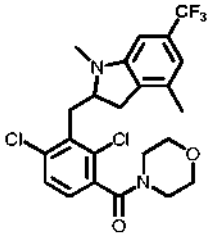


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



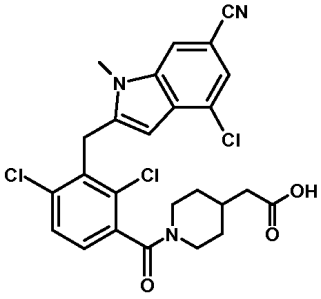
A una solución de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo C) (256 mg, 0,543 mmol) en TFA (4 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (170 mg, 2,71 mmol) por fracción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió una solución acuosa de NaOH 1N (pH 7). La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS preparativa para dar (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (82 mg, 43 %) como un sólido amarillo. LC/MS (Método h) R_t = 3,08 min.; MS *m*/*z*: 473 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,58 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,32 (*J* = 9Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,49 (dm, 1H), 6,14 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil) indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

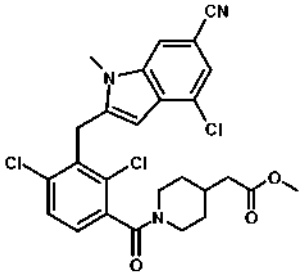


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (5 mg, 20%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (24 mg, 0,051 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,97 min.; MS *m*/*z*: 487 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,61 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,82 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo R: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



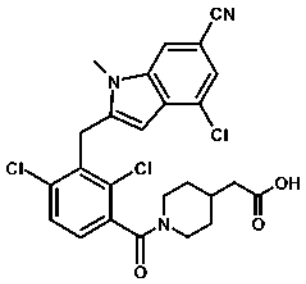
Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (101 mg, 83%) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo DQ, Etapa 6) (90 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (66,4 mg, 0,34 mmol).

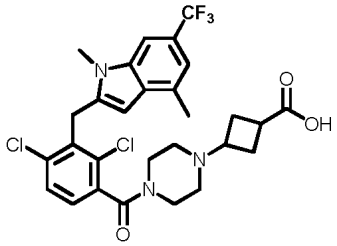
LC/MS (Método i) R_t = 2,43 min.; MS *m/z:* 532 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,17 (m, 1H), 7,68 y 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,51 y 7,50 (s, 1H), 7,47 y 7,40 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,68 y 5,65 (m, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,96 y 3,95 (s, 3H), 3,59 y 3,56 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

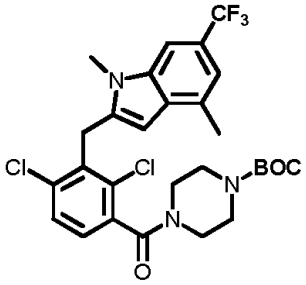


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (93 mg, 95%) a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (101 mg, 0,19 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,63 min.; MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,09 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 y 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,46 y 7,39 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,68 y 5,66 (m, 1H), 4,49 (m, 3H), 3,96 y 3,95 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 193 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo S: ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico

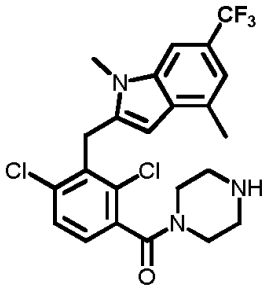


Etapa 1: *terc*-butil 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazina-1-carboxilato



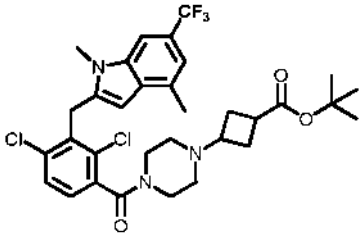
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, *terc*-butil 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazina-1-carboxilato (700 mg, 100%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo A, Etapa 5) (500 mg, 1,201 mmol) y 1-boc-piperazina (336 mg, 1,8 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,49 min.; MS *m/z:* 584 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,49 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,46 (m, 9H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona



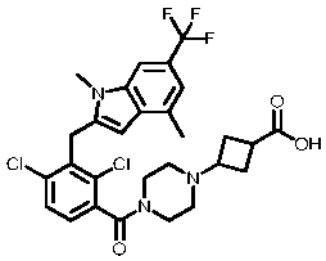
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo O, Etapa 2, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (535 mg, 92%) se preparó a partir *de terc*-butil 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazina-1-carboxilato (700 mg, 1,198 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,73 min.; MS *m/z:* 483 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,49 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 3: *terc*-butil 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato



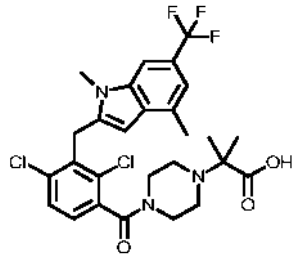
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo O, Etapa 3, *terc*-butil 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato (105 mg, 80%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2 -il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (100 mg, 0,206 mmol) y *terc*-butil 3-oxociclobutanocarboxilato (52,7 mg, 0,310 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,39 min.; MS *m*/*z*: 638 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (m, 6H), 2,17 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 4: ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico:

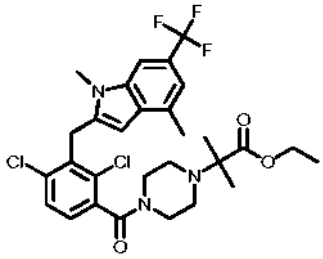


A una solución de *terc*-butil 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato (105 mg, 0,164 mmol) en DCM (3,5 mL) y enfriada a 0 °C se añadió TFA (0,8 mL, 10,38 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se tomó en agua y el pH se ajustó a 7. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico (45 mg, 45,8%). LC/MS (Método g) R_t = 1,38 min.; MS *m*/*z*: 582 $[M+H]^{+1}$H NMR (Piridina-d_5, 500 MHz): δ 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,32 (m, 8H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo T: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico

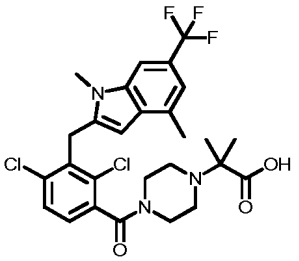


Etapa 1: etil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoato



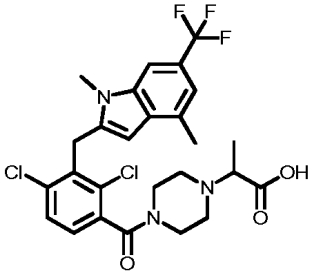
A una solución de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (Ejemplo S, Etapa 2) (50 mg, 0,103 mmol) y 2-bromoisobutirato de etilo (60,4 mg, 0,310 mmol) en DMF (0,3 mL) se añadió carbonato de potasio (42,8 mg, 0,310 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C por la noche. Se añadieron carbonato de potasio (3 eq) y 2-bromoisobutirato de etilo (3 eq) y la agitación continuó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20-80% en ciclohexano) para dar etil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoato (30 mg, 49%).
LC/MS (Método h) R_t = 3,35 min.; MS *m*/*z*: 598 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico

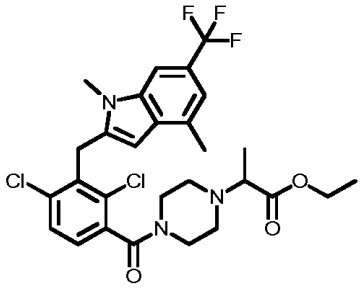


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo O, Etapa 4, ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil) benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico (60 mg, 96%) se preparó a partir de etil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoato (60 mg, 0,100 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,59 min.; MS *m*/*z*: 570 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,19 (s, 6H).

Ejemplo U: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoico

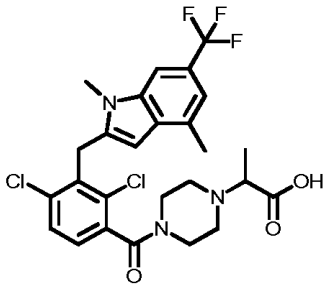


Etapa 1: etil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoato



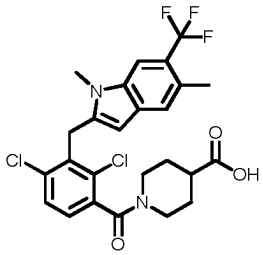
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo T, Etapa 1, etil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoato (43 mg, 66%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (Ejemplo S, Etapa 2) (50 mg, 0,103 mmol) y 2-bromopropionato de etilo (28 mg, 0,155 mmol). LC/MS (Método k) R_t = 3,05 min.; MS *m*/*z*: 584 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 2,71 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (m, 6H).

Etapa 2: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoico

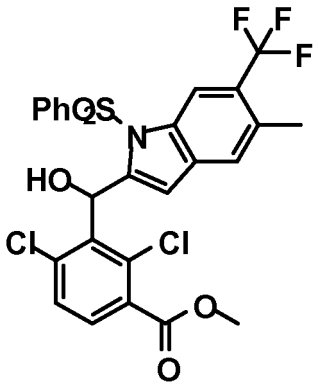


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo O, Etapa 4, ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoico (45 mg, 53%) se preparó a partir de etil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H* -indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il) propanoato (85 mg, 0,145 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,52 min.; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (m, 3H), 3,16 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,73 (m, 3H).

Ejemplo V: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

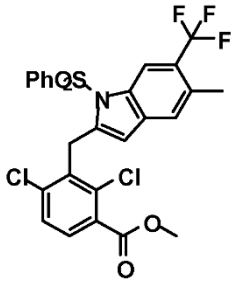


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



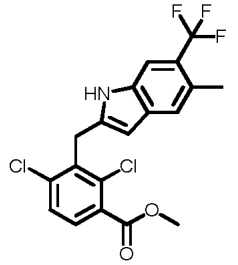
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1 g, 96%) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #17) (800 mg, 1,813 mmol) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (Preparación #1) (564 mg, 2,176 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,36 min.; MS *m*/*z*: 630 $[M-H]^-$ +CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,68-7,53 (m, 6H), 6,97 (d, *J* = 3Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-((5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



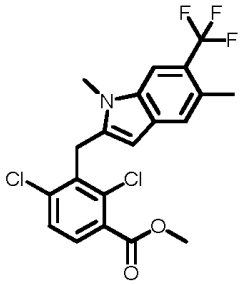
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-((5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (841 mg, 87%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil) (1 g, 1,747 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,80 min.; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((5-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



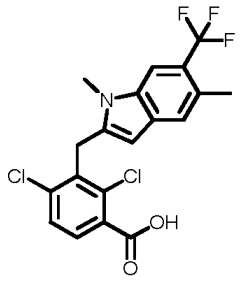
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, 179enzo 2,4-dicloro-3-((5-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)179enzo)179enzoate (420 mg, 67%) se 179enzoat a partir de 179enzo 2,4-dicloro-3-((5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)179enzo)179enzoate (841 mg, 1,512 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 3,43 min.; MS *m*/*z*: 416 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,35 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



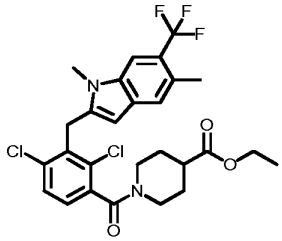
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (530 mg, 84%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((5-metil-6-(trifluorometil)-1*H* -indol-2-il)metil)benzoato (592 mg, 1,422 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 3,57 min.; MS *m*/*z*: 430 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoico



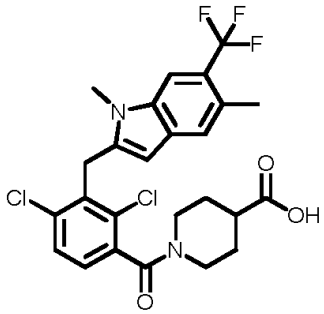
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (424 mg, 100%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H* -indol-2-il)metil)benzoato (438 mg, 1,018 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 3,13 min.; MS *m*/*z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,67 (ancho, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 6: etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato



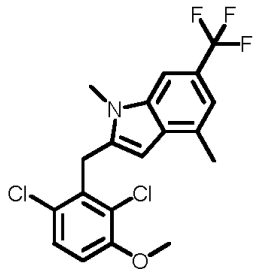
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H* -indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (133 mg, 100%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (100 mg, 0,240 mmol) y etil piperidina-4-carboxilato (37,8 mg, 0,24 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,43 min.; MS *m*/*z*: 555 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 6Hz, 0,5H), 7,38 (m, 1,5H), 5,60 y 5,58 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,18 (m, 3H).

Etapa 7: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

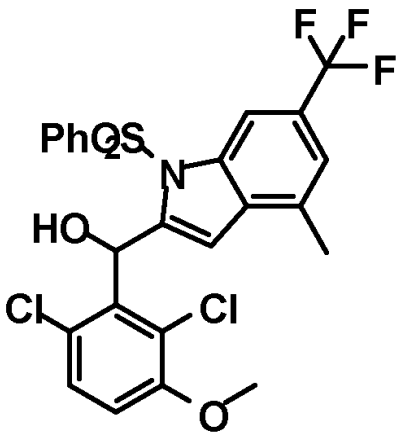


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico (102 mg, 77%) se preparó a partir de etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (133 mg, 0,239 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,82 min.; MS *m*/*z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,40 (ancho, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 10Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 10Hz, 0,5H), 7,37 (m, 1,5H), 5,60 y 5,58 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,53 (m, 2H).

Ejemplo W: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol

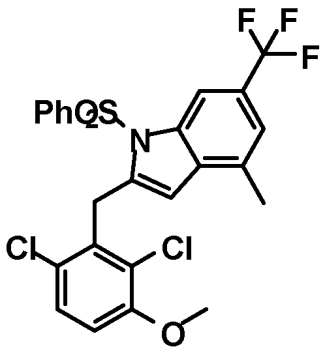


Etapa 1: (2,6-dicloro-3-metoxifenil)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol



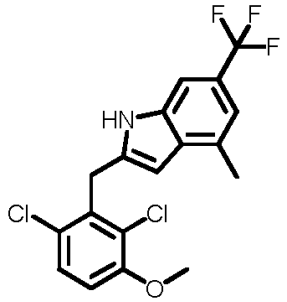
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, (2,6-dicloro-3-metoxifenil)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (2,51 g, 90%) se preparó a partir de N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #16) (2,262 g, 5,13 mmol) y 1-(2,6-dicloro- 3-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (Preparación #7 (1,54 g, 6,66 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,39 min.; MS *m*/*z*: 602 $[M-H]^-$+CH_3COOH ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,08 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,98 (d, 6Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



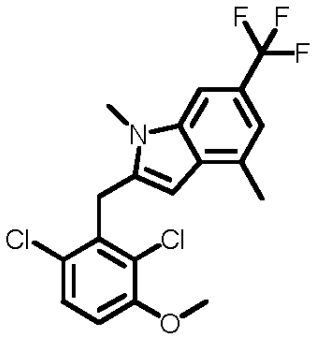
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (2,12 g, 87 %) se preparó a partir de (2,6-dicloro-3-metoxifenil)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (2,5 g, 4,59 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,85 min.; MS *m*/*z*: 528 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



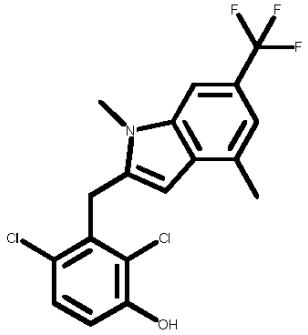
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (1,52 g, 98%) se preparó a partir 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (2,12 g, 4,01 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,47 min.; MS *m*/*z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,50 (ancho, 1H), 7,52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



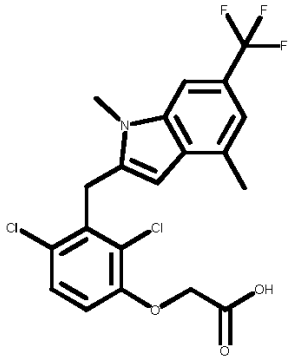
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (517 mg, 93%) se preparó a partir de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (1,36 g, 3,50 mmol) LC/EM (procedimiento g) R_t 2,17 min.; MS *m*/*z*: 402 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo X: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol

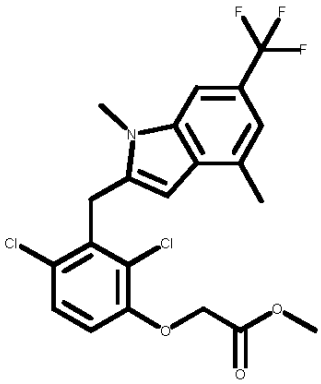


A una solución de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (Ejemplo W) (0,517 g, 1,285 mmol) en DCM (51,4 mL) y enfriada a -10 °C se añadió BBr_3 (3,86 mL, 3,86 mmol). La reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se hidrolizó por adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y la mezcla básica se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-30% en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil) fenol (389 mg, 78%). LC/MS (Método g) R_t 1,97 min.; MS *m*/*z*: 388 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,58 (ancho, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo Y: ácido 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acético

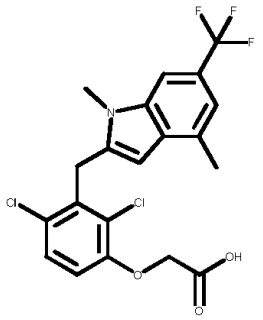


Etapa 1: metil 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1-*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acetato



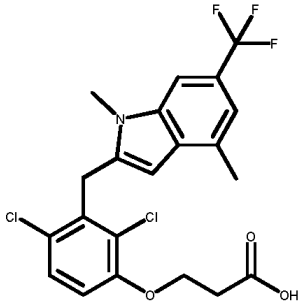
A una solución de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)fenol (Ejemplo X) (100 mg, 0,258 mmol) en ACN (1 mL) se añadió Cs_2CO_3 (92 mg, 0,283 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió bromoacetato de metilo (0,036 mL, 0,386 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-30% en ciclohexano) para dar metil 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acetato (98 mg, 83%). LC/MS (Método h) R_t 3,46 min.; MS *m*/*z*: 460 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acético



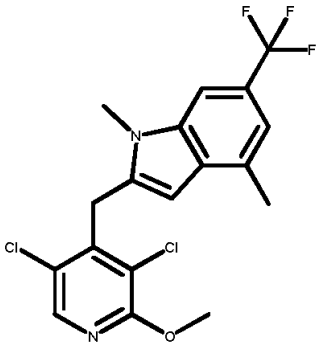
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acético (88 mg, 93%) se preparó a partir de 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acetato (98 mg, 0,213 mmol) LC/MS (Método g) R_t 1,98 min.; MS *m*/*z*: 446 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 13,30 (ancho, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo Y1: ácido 3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)propanoico

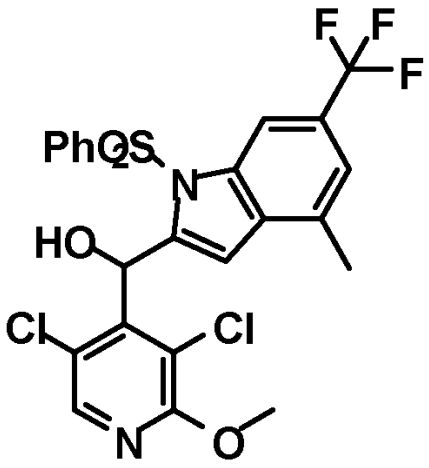


A una solución de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol (Ejemplo X) (150 mg, 0,386 mmol) en DMF (2 mL) se añadió NaH (23,18 mg, 0,580 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió beta-propiolactona (0,036 mL, 0,580 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se acidificó a pH = 3-4 con solución de HCl 1N. El sólido se filtró, se lavó con agua y éter dietílico y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH 0-20 en DCM) para dar ácido 3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)propanoico (101 mg, 37%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método g) R_t 1,97 min.; MS *m*/*z*: 460 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,56 (ancho, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,30 (t, *J* = 6Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,74 (t, *J* = 6Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo Z: 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol

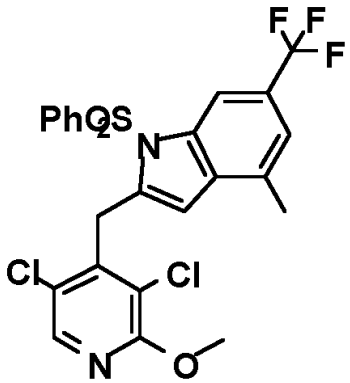


Etapa 1: (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol



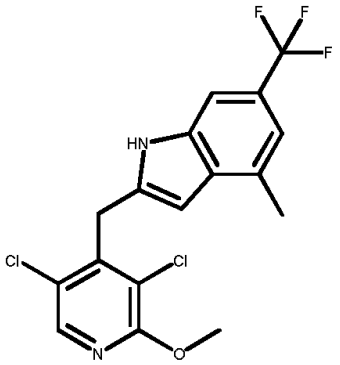
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)(4-metil-1-(fenilsul-fonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (3,47 g, 94%) se preparó a partir de N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #16) (3 g, 6,80 mmol) y 1-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)prop-2-in-1-ol (Preparación #15) (1,894 g, 8,16 mmol). LC/MS (Método k) R_t 3,59 min.; MS *m*/*z*: 545 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Etapa 2: 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



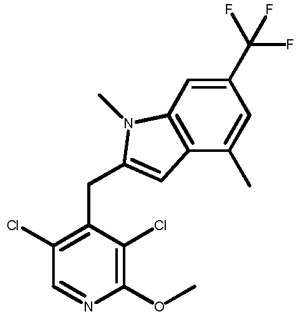
A una solución de (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (50 mg, 0,092 mmol) en cloroformo (420 µL) se añadió cloruro de tionilo (19,95 µL, 0,275 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se basificó (pH 8) con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético (420 µL) y se añadió zinc (30,0 mg, 0,458 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se filtró, se lavó con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-1-(fenilsulfo-nil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (50 mg, 94%) como un sólido de color beige. LC/MS (Método k) R_t 4,19 min.; MS *m*/*z*: 529 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 3: 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



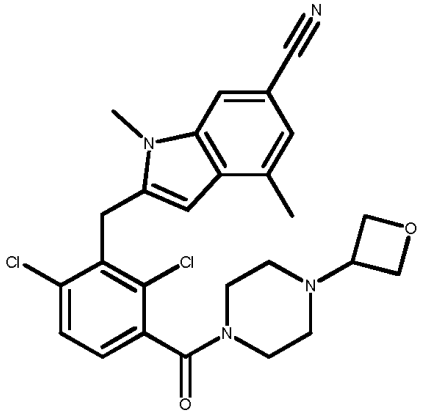
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (1,2 g, 86%) se preparó a partir 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (1,9 g, 3,59 mmol) LC/MS (Método h) LC/MS (Método h) R_t 3,45 min.; MS *m*/*z*: 389 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 4: 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol

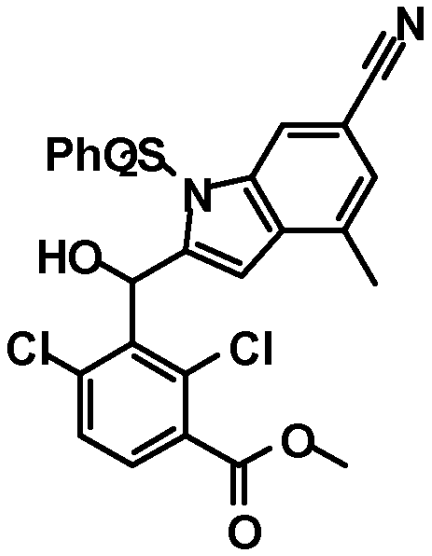


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (963 mg, 77%) se preparó a partir de 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (1,2 g, 3,08 mmol). LC/MS (Método h) R_t 3,60 min.; MS *m*/*z*: 403 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo AA: 2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo

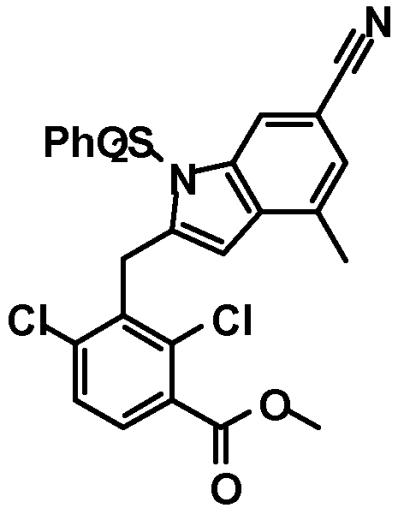


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato



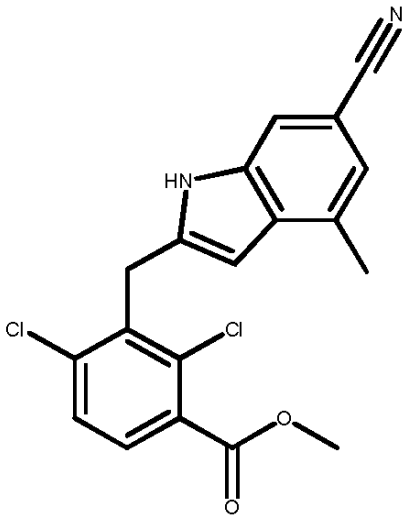
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (1,32 g, 71%) se obtuvo como un sólido de color marrón a partir de *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación #18) (1,4 g, 3,52 mmol) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (Preparación #1) (1,093 g, 4,22 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,97 min.; MS *m*/*z*: 587[M-H]$^-$ + CH_3COOH. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,02 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)benzoato



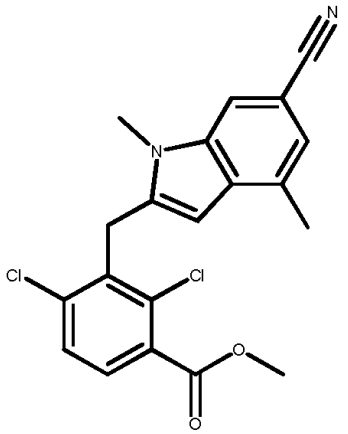
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,6 g, 100%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de metil 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-((fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (1,52 g, 2,87 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,45 min.; MS *m*/*z*: 513 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9Hz, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



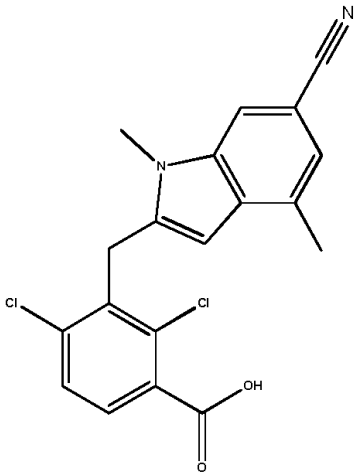
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (850 mg, 67%) como un sólido de color marrón a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,6 g, 3,12 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 3,03 min.; MS *m*/*z*: 373 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,66 (ancho, 1H), 7,76 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



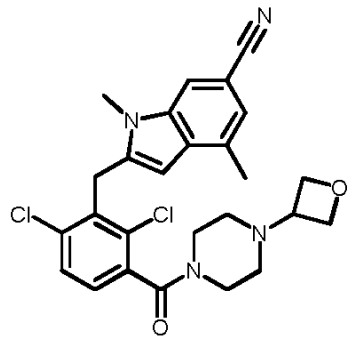
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (660 mg, 75%) se obtuvo como un sólido de color beige a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (847 mg, 2,27 mmol).
LC/MS (Método k) R_t = 3,29 min.; MS *m*/*z*: 387 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



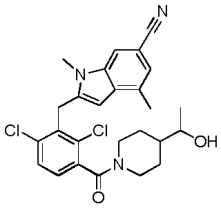
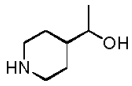
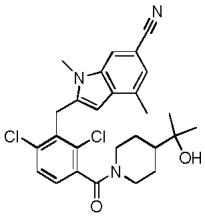
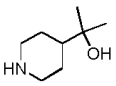
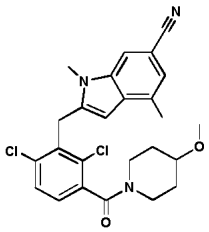
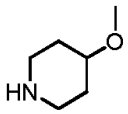
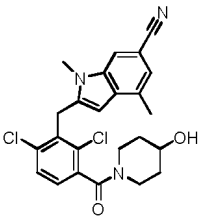
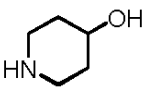
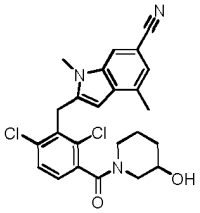
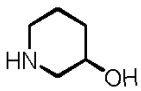
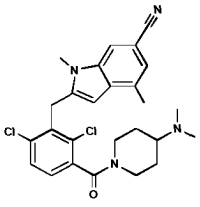
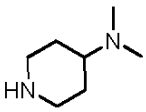
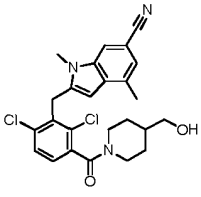
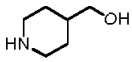
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (660 mg, 100%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (655 mg, 1,69 mmol). LC/MS (Método k) R_t = 2,82 min.; MS *m*/*z*: 373 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

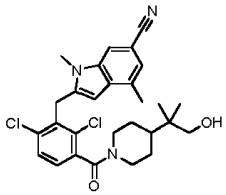
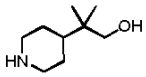
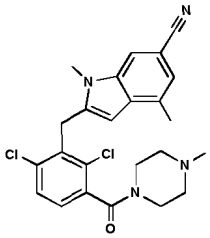
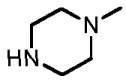
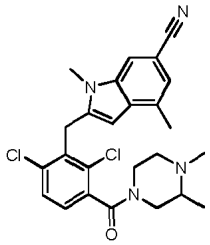
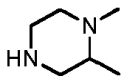
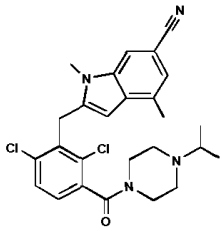
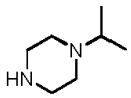
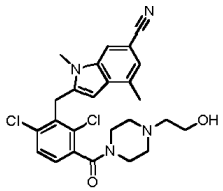
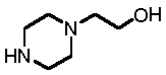
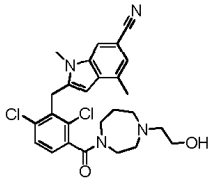
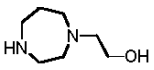
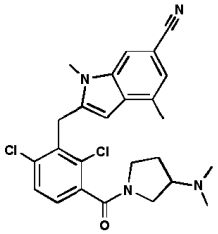
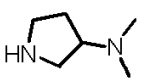
Etapa 6: 2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo

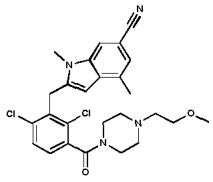
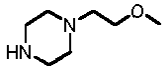
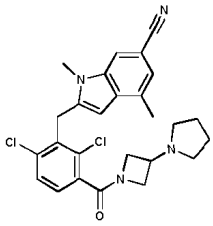
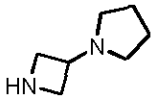
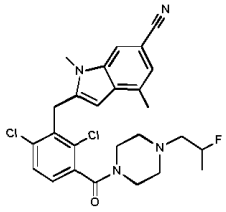
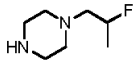
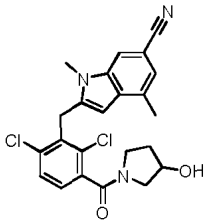
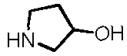
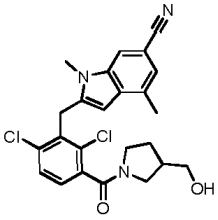
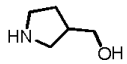
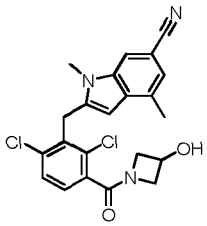
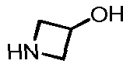
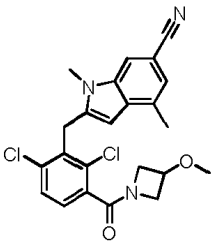
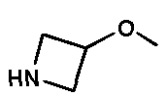


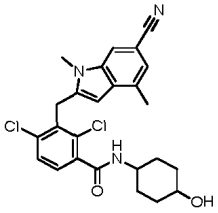
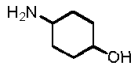
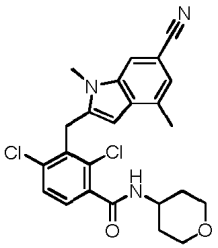
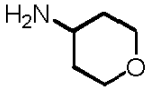
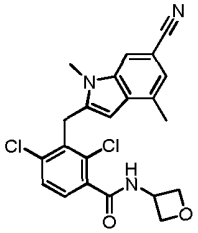
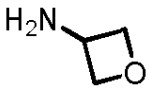
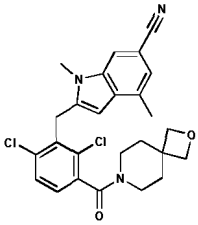
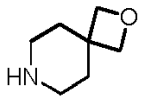
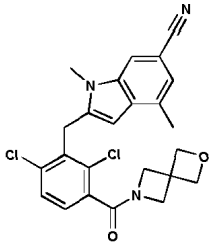
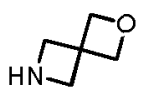
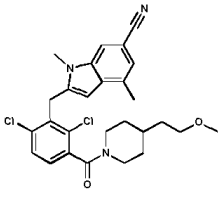
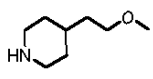
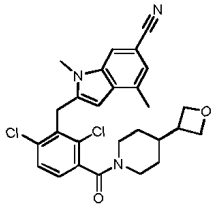
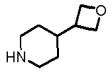
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A.1, 2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*- indol-6-carbonitrilo (700 mg, 88%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (600 mg, 1,608 mmol) y 1-(oxetan-3-il)piperazina (260 mg, 1,83 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,47 min.; MS *m*/*z*: 497 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,47 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (m, 2H).

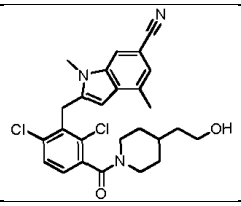
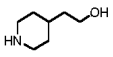
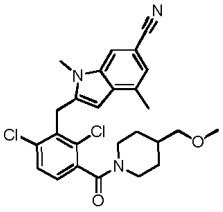
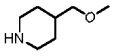
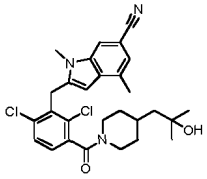
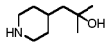
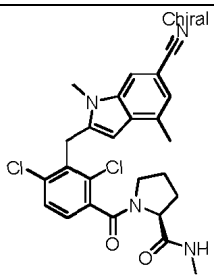
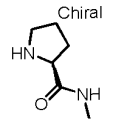
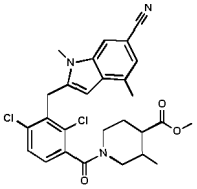
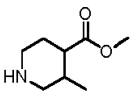
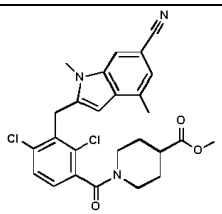
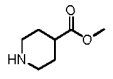
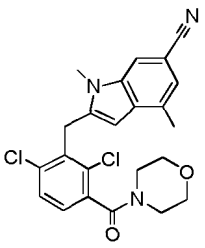
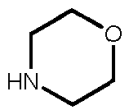
Tabla AA. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo AA, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

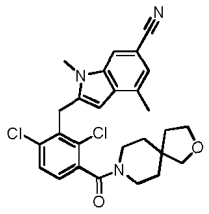
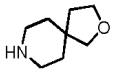
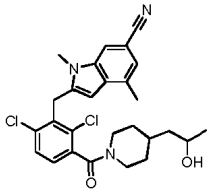
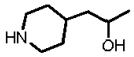
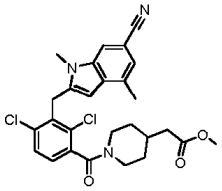
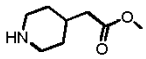
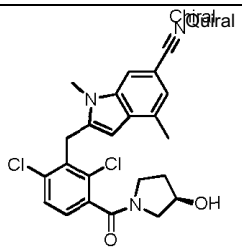
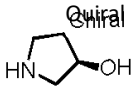
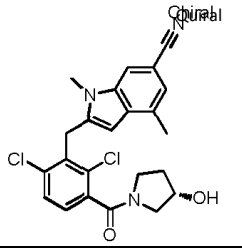
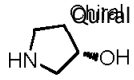
Ejemplo	**Producto**	**amina**	**R_t min (Método)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
AA-1			1,62 (Método g)	484
AA-2			1,67 (Método g)	498
AA-3			1,73 (Método g)	470
AA-4			1,51 (Método g)	456
AA-5			1,56 (Método g)	456
AA-6			1,09 (Método g)	483
AA-7			1,55 (Método g)	470

Ejemplo	Producto	amina	R_t min (Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-8			1,75 (Método g)	512
AA-9			1,08 (Método g)	455
AA-10			1,10 (Método g)	469
AA-11			1,12 (Método g)	483
AA-12			1,07 (Método g)	485
AA-13			1,08 (Método g)	499
AA-14			1,08 (Método g)	469

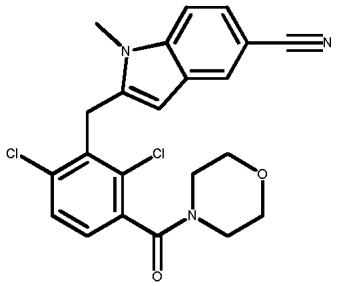
Ejemplo	Producto	amina	R_t min (Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-15			1,15 (Método g)	499
AA-16			1,10 (Método g)	481
AA-17			1,38 (Método g)	501
AA-18			1,49 (Método g)	442
AA-19			1,52 (Método g)	456
AA-20			1,47 (Método g)	428
AA-21			1,65 (Método g)	442

Ejemplo	Producto	amina	R_t min (Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-22			1,52 (Método g)	470
AA-23			1,60 (Método g)	456
AA-24			1,52 (Método g)	428
AA-25			1,63 (Método g)	482
AA-26			1,55 (Método g)	454
AA-27			1,85 (Método g)	498
AA-28			1,68 (Método g)	496

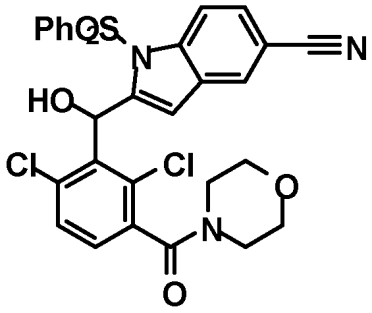
Ejemplo	Producto	amina	R_t min (Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-29			1,60 (Método g)	484
AA-30			1,80 (Método g)	484
AA-31			1,74 (Método g)	512
AA-32			1,49 (Método g)	483
AA-33			1,80 (Método g)	512
AA-34			2,85 (Método h)	498
AA-35			1,61 (Método g)	442

Ejemplo	Producto	amina	R_t min (Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AA-36			1,68 (Método g)	496
AA-37			1,63 (Método g)	498
AA-38			2,89 (Método h)	512
AA-39			1,46 min (Método g)	442
AA-40			1,46 min (Método g)	442

Ejemplo AB: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indol-5-carbonitrilo

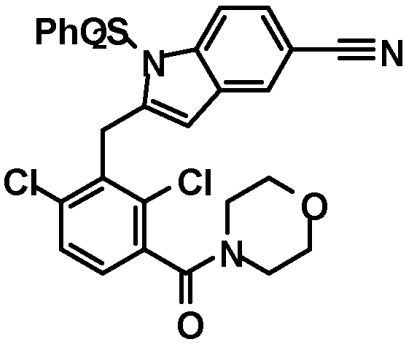


Etapa 1: 2-((2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo



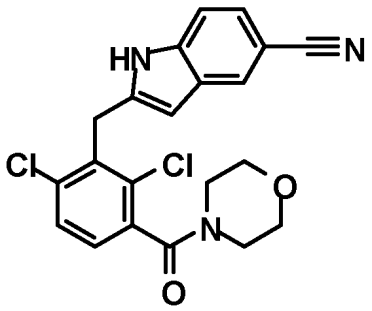
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, 2-((2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo (500 mg, 100%) se obtuvo como un sólido de color marrón a partir de (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (Preparación #3) (319 mg, 1,015 mmol) y *N*-(4-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida (Preparación #19) (300 mg, 0,781 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,52 min.; MS *m*/*z*: 570 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,14 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo



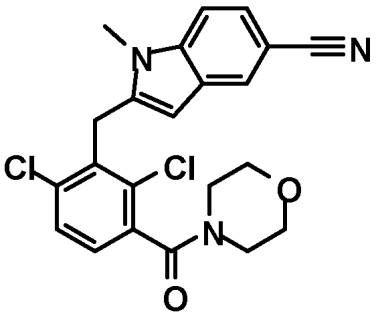
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-(fenil- sulfonil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo (20 mg, 29%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de 2-((2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo (70 mg, 0,123 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,78 min.; MS *m*/*z*: 554 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,30 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,77 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo



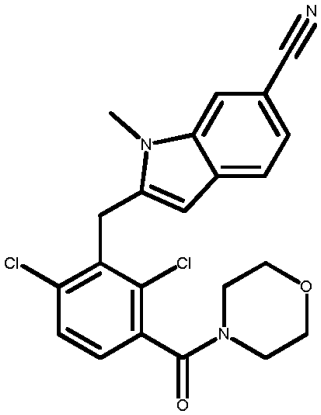
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo (465 mg, 85%) se obtuvo como de un sólido de color amarillo a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo (670 mg, 1,208 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,40 min.; MS *m*/*z*: 414 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-*1H*-indol-5-carbonitrilo:

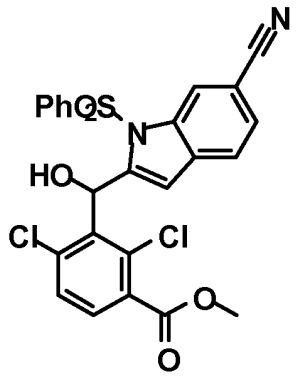


Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indol-5-carbonitrilo (115 mg, 56%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo (200 mg, 0,483 mmol).
LC/MS (Método g) R_t = 1,49 min.; MS *m*/*z*: 428 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,90 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,19 (m, 2H).

Ejemplo AC: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo

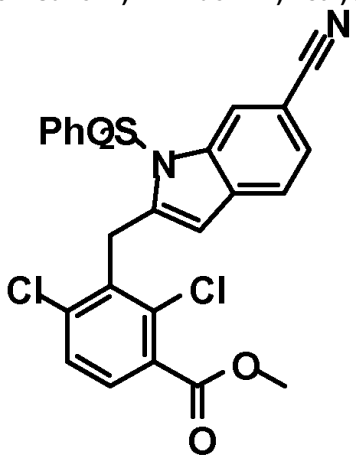


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato



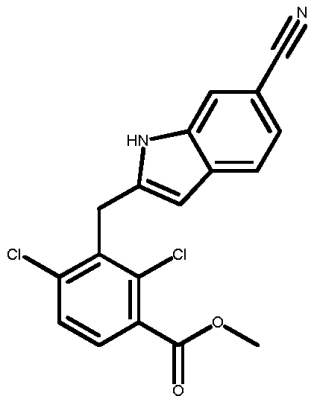
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (715 mg, 89%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de *N*-(5-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida (Preparación #20) (600 mg, 1,562 mmol) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (Preparación #1) (445 mg, 1,718 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,87 min.; MS *m*/*z*: 573 $[M-H]^-$ +CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,03 (dd, *J* = 3Hz, 6Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (400 mg, 100%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenil-sulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (400 mg, 0,776 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,39 min.; MS *m*/*z*: 497 $[M-H]^{-1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9Hz, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,68 (m, 5H), 6,00 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

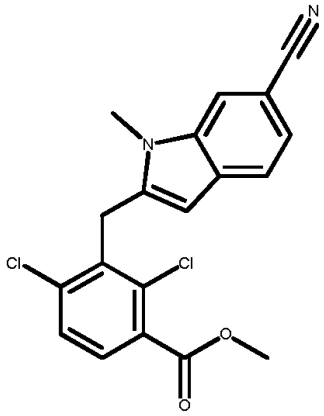
Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1*H* -indol-2-il)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (213 mg, 74%) como un sólido de color amarillo a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (400 mg, 0,801 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,93 min.; MS *m*/*z*: 359 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-

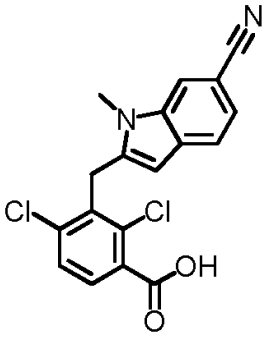
d_6, 300 MHz): δ 11,65 (ancho, 1H), 7,79 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



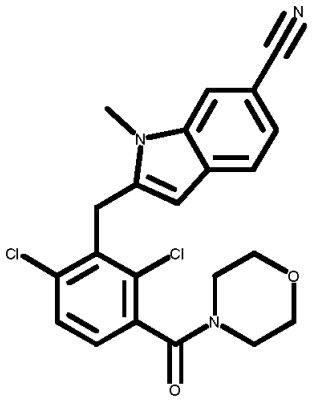
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se obtuvo metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-*1H*-indol-2-il)metil)benzoato (210 mg, 93%) como un sólido de color blanco a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1*H* -indol-2-il)metil)benzoato (210 mg, 0,585 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,04 min.; MS *m*/*z*: 373 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (170 mg, 88%) como un sólido de color blanco a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (200 mg, 0,536 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,61 min.; MS *m*/*z*: 359 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,08 (d, *J* = 3Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

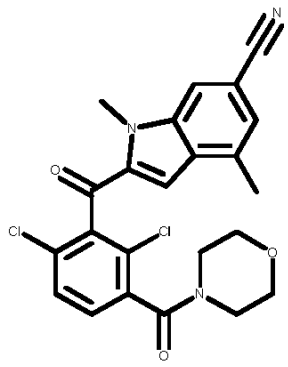
Etapa 6: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo:



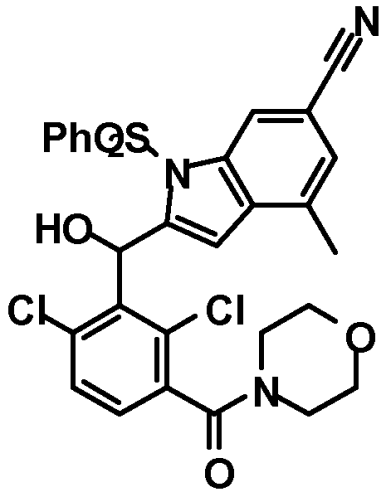
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (100 mg, 50%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-

indol-2-il)metil)benzoico (165 mg, 0,459 mmol) y morfolina (80 mg, 0,92 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,53 min.; MS *m*/*z*: 428 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 3Hz, 8Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Ejemplo AD: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo

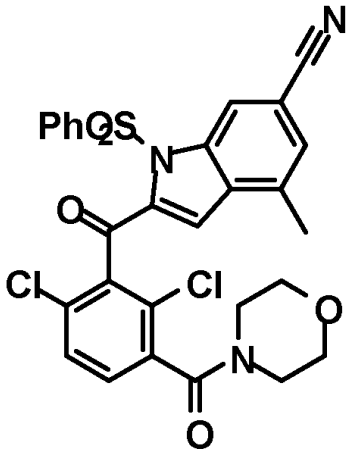


Etapa 1: 2-((2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1 *H*-indol-6-carbonitrilo



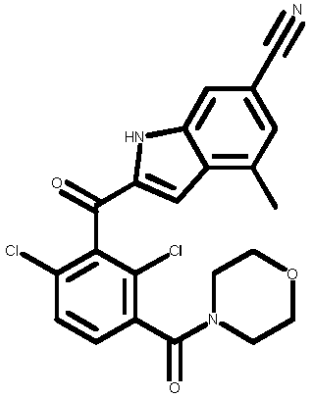
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, 2-((2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (3 g, 41%) se obtuvo como un sólido de color naranja a partir de *N*-(2-bromo-5-ciano-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación #46) (3,6 g, 10,25 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxi-prop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (Preparación #3) (4,83 g, 15,38 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,60 min.; MS *m*/*z*: 584 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 6,43 y 6,31 (s, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil) benzoil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo



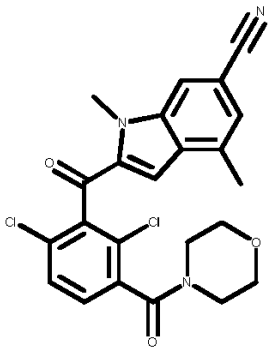
A una solución de 2-((2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (321 mg, 0,549 mmol) en DCM (5 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (2,284 mL, 1,098 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se filtró y se lavó con ACN. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio; después se concentró para dar 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)benzoil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo como un sólido de color amarillo (252 mg, 72%). LC/MS (Método h) R_t = 2,79 min.; MS *m*/*z*: 582 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,53 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,65 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil) benzoil)-4-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)benzoil)-4-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (165 mg, 73%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonoil)benzoil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (250 mg, 0,429 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,34 min.; MS *m*/*z*: 442 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,72 (ancho, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,33 y 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

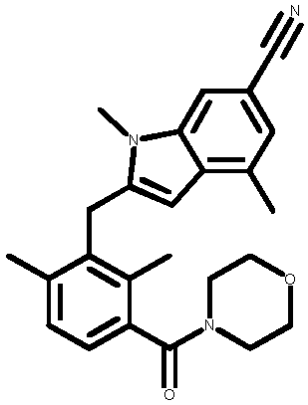
Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo:



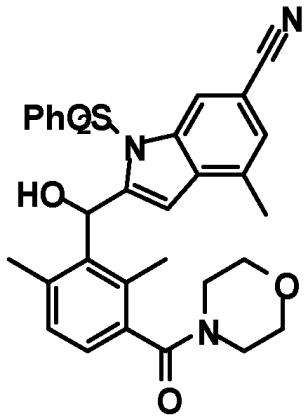
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (49 mg, 29%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-

carbonil)benzoil)-4-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (160 mg, 0,362 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,58 min.; MS *m*/*z*: 456 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,30 y 7,10 (ancho, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo AE: 2-(2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo

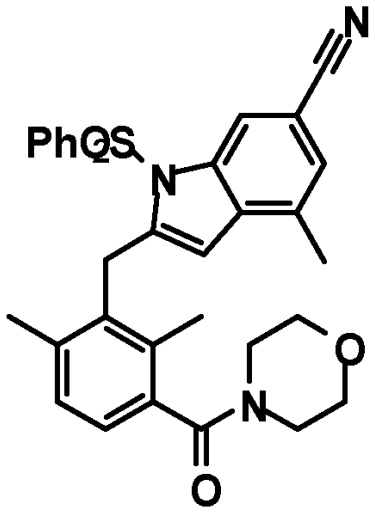


Etapa 1: 2-((2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo



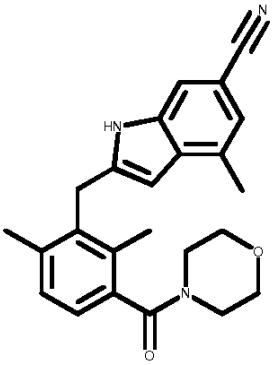
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, 2-((2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (730 mg, 71%) se obtuvo como un aceite de color amarillo a partir de *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación #18) (730 mg, 1,833 mmol) y (3-(1-hidroxi-prop-2-in-1-il)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (Preparación #4) (601 mg, 2,2 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 2,66min.; MS *m*/*z*: 544 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (d, *J* = 9Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 9Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 9Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,78 y 6,72 (s, 1H), 6,80 y 6,42 (s, 1H), 6,30 (ancho, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,36 y 2,39 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo



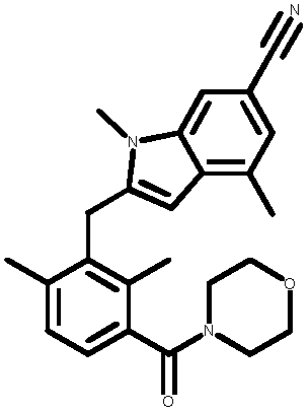
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, 2-(2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (700 mg, 100%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de 2-((2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonilo)indolina-6-carbonitrilo (725 mg, 1,329 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,94 min.; MS *m*/*z*: 528 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, 2-(2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (380 mg, 64%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de 2-(2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (700 mg, 1,327 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,52min.; MS *m*/*z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,56 (ancho, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 6Hz, 1H), 5,83 (s,1H), 4,18 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

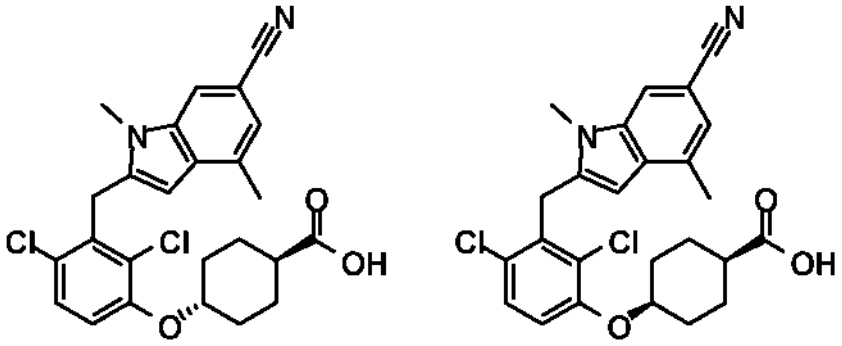
Etapa 4: 2-(2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo



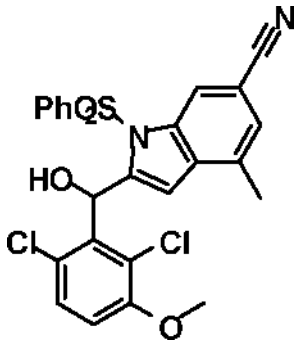
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, 2-(2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (70 mg, 33%) se obtuvo como un sólido de color rosa a partir de 2-(2,6-dimetil-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (200 mg, 0,516 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,56min.; MS *m*/*z*: 402 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo AF: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

Ejemplo AF1: ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

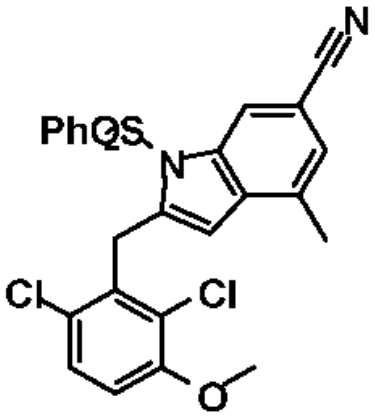


Etapa 1: 2-((2,6-dicloro-3-metoxifenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, 2-((2,6-dicloro-3-metoxifenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (2,25 g, 67%) se obtuvo como un sólido de color beige a partir de 1-(2,6-dicloro-3-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (Preparación #7) (1,810 g, 7,83 mmol) y *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación #18) (2,4 g, 6,03 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,99min.; MS *m*/*z*: 559 $[M-H]^-$ +CH_3COOH.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 3Hz, 6Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

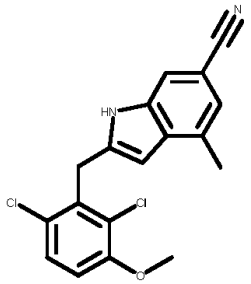
Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (1,99 g, 84%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de 2-((2,6-dicloro-3-metoxifenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (2,2 g, 4,39 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,50min.; MS *m*/*z*: 485 $[M+H]^+$

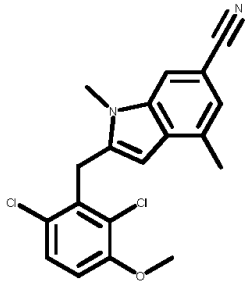
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,79 (t, *J* = 9Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 9Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 9H, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo



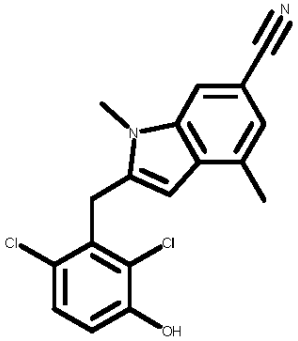
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo (1,22 g, 78%) se obtuvo como un sólido de color beige a partir de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carbonitrilo (1,99 g, 4,10 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 3,10min.; MS *m*/*z*: 345 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,61 (ancho, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo



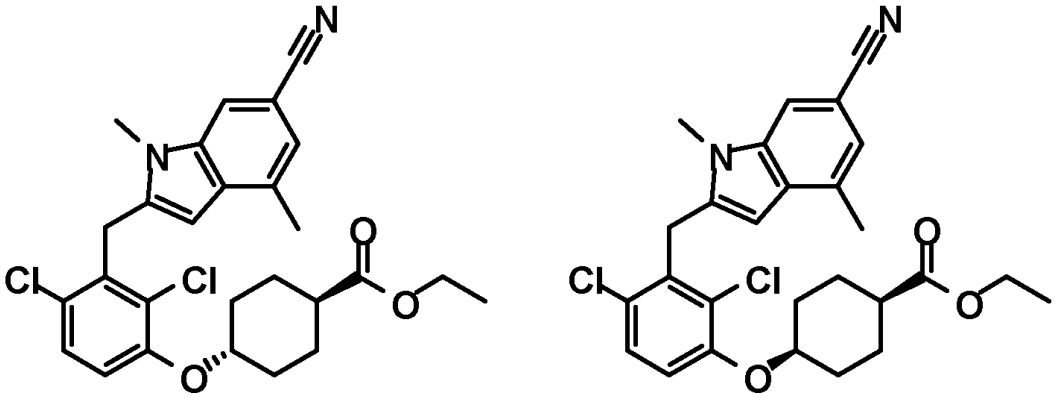
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (1,20 g, 80%) se obtuvo como un sólido de color rosa a partir de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (1,2 g, 3,48 mmol) LC/MS (Método g) R_t = 1,96 min.; MS *m*/*z*: 359 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 5: 2-(2,6-dicloro-3-hidroxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo



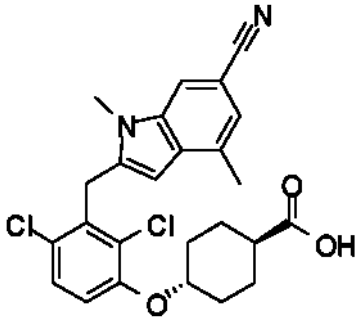
Usando un procedimiento similar al Ejemplo X, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-hidroxibencil)-1,4-dimetil-1*H* -indol-6-carbonitrilo (63 mg, 67%) como un sólido de color blanco a partir de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (200 mg, 0,557 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,71 min.; MS *m*/*z*: 345 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,58 (ancho, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Etapa 6: etil *trans* -4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil) fenoxi) ciclohexanocarboxilato y etil *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi) ciclohexanocarboxilato



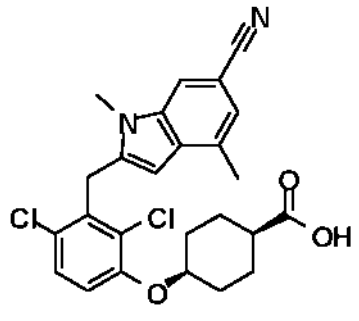
A una solución de etil 4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexanocarboxilato (descrito en WO2011/035159) (75 mg, 0,300 mmol) en DMSO (0,5 mL) se añadió 2-(2,6-dicloro-3-hidroxibencilo)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,290 mmol) y carbonato de cesio (123 mg, 0,377 mmol) en DMSO (0,5 mL). La reacción se agitó a 90 °C durante 26 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10% en ciclohexano) para dar etil *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil) fenoxi)ciclohexanocarboxilato (15 mg, 10%) LC/MS (Método k) R_t = 4,04 min.; MS *m*/*z*: 499 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,16 (m, 3H) y etil *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato (26 mg, 18%) como sólidos de color blanco. LC/MS (Método k) R_t = 4,04 min.; MS *m*/*z*: 499 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,16 (m, 3H).

Etapa 7: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi) ciclohexanocarboxílico (16,5 mg, 45%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de etil *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-ilo)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato (37 mg, 0,074 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,87 min.; MS *m*/*z*: 471 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12,12 (ancho, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,49 (m, 4H).

Etapa 7a: ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

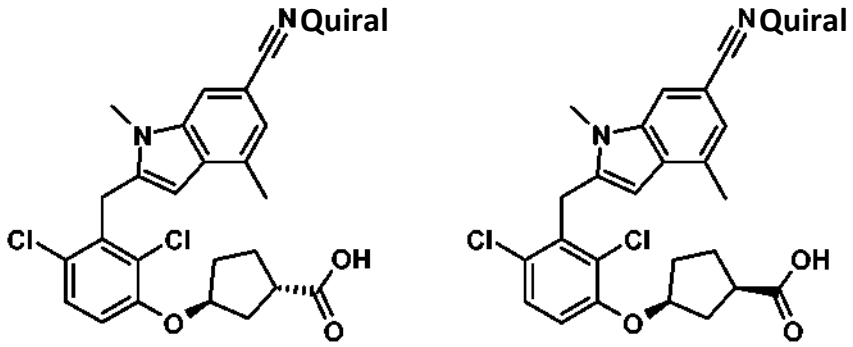


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (14,5 mg, 54%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de etil *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi) ciclohexanocarboxilato (26 mg, 0,052 mmol). LC/MS (Método g)

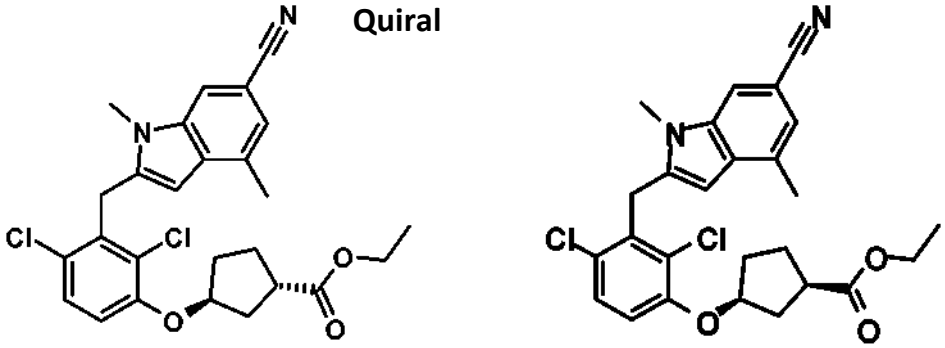
R_t = 1,89 min.; MS *m*/*z*: 471 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,69 (m, 4H).

Ejemplo AG: ácido *trans* -3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico

Ejemplo AG1: ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico

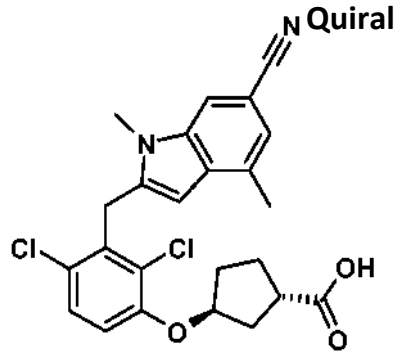


Etapa 1: etil *trans* -3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato y etil *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato



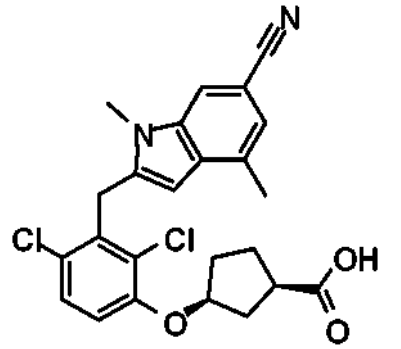
Usando un procedimiento similar al Ejemplo AF, Etapa 6, etil *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil) fenoxi)ciclopentanocarboxilato (52 mg, 32%) LC/MS (Método h) R_t = 3,62 min.; MS *m*/*z*: 485 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,07 (q, *J* = 6Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,18 (t, *J* = 6Hz, 3H); y etil *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato (15 mg, 9%) se obtuvieron a partir de 2-(2,6-dicloro-3-hidroxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (Ejemplo AF, Etapa 5) (100 mg, 0,290 mmol) y etil 3-((metilsulfonilo)oxi)ciclopentanocarboxilato (Preparación #12) (90 mg, 0,381 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 3,54 min.; MS *m*/*z*: 485 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 6Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,10 (t, *J* = 6Hz, 3H).

Etapa 2: ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico (35 mg, 48%) se obtuvo a partir de etil *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-ndol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato (73 mg, 0,150 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,85 min.; MS *m*/*z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12,21 (ancho, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1;80 (m, 2H).

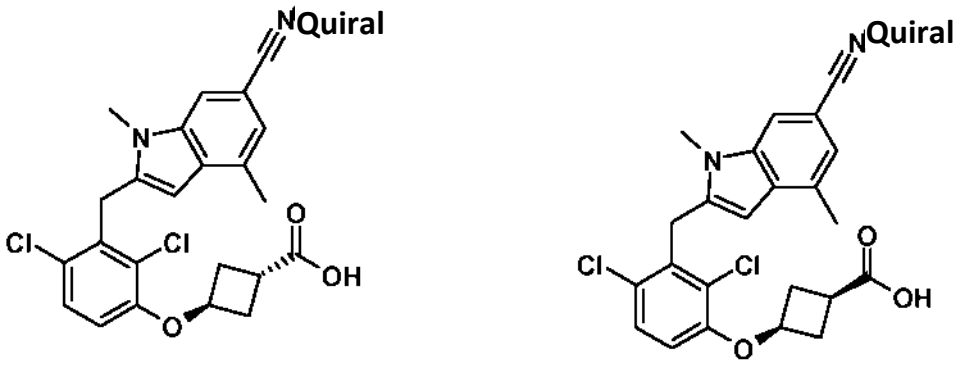
Etapa 2a: ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico



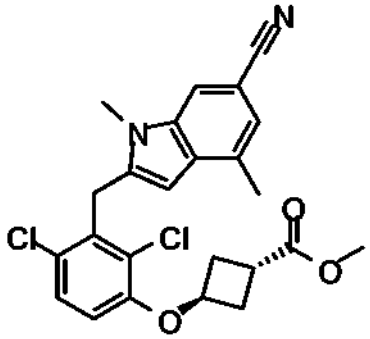
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico (5 mg, 21%) se obtuvo a partir de etil *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato (24 mg, 0,049 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,83 min.; MS *m*/*z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12,15 (ancho, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,94 (m, 5H).

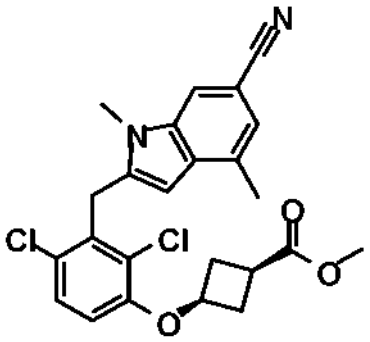
Ejemplo AH: ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico

Ejemplo AH1: ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico



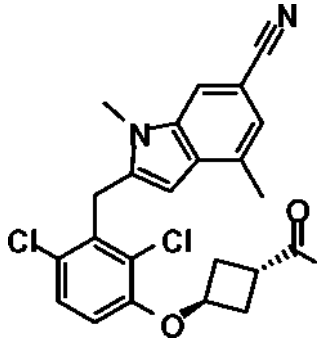
Etapa 1: etil *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato y etil *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato





Usando un procedimiento similar al Ejemplo AF, Etapa 6, metil *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato (200 mg, 29%) LC/MS (Método h) R_t = 3,37 min.; MS *m*/*z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,32 (s, 3H) y **metil *cis*- 3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato** (75 mg, 11%) LC/MS (Método h) R_t = 3,30 min.; MS *m*/*z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (m, 2H) se obtuvieron a partir de 2-(2,6-dicloro-3-hidroxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (Ejemplo AF, Etapa 5) (400 mg, 1,16 mmol) y metil 3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutanocarboxilato (descrito en WO2011/035159) (314 mg, 1,50 mmol).

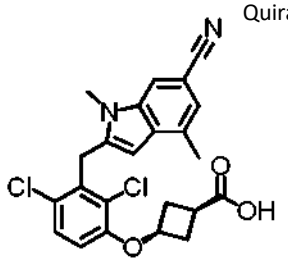
Etapa 2: ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5 ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico (130 mg, 71%) se preparó a partir de metil *trans-3*-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-*1H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato (180 mg, 0,38 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,79 min.; MS *m*/*z*: 443 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,40 (ancho, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Etapa 2a: ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico

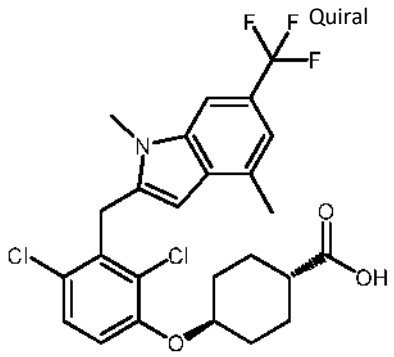
Quiral

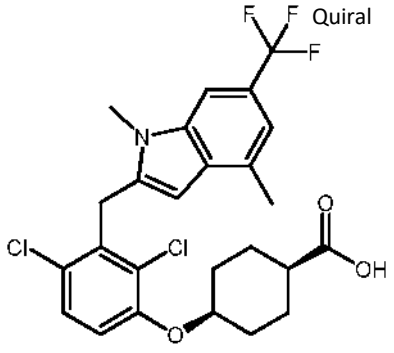


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *cis* -3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico (35 mg, 44%) se preparó a partir de metil *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato (70 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,76 min.; MS *m*/*z*: 443 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,34 (ancho, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,06 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,77 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

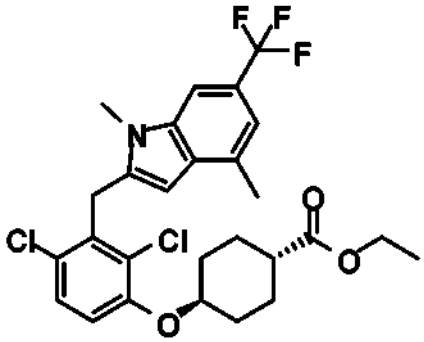
Ejemplo AI: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6- (trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

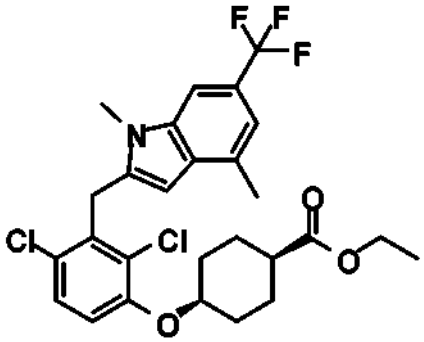
Ejemplo AI1: ácido *cis* -4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6- (trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico





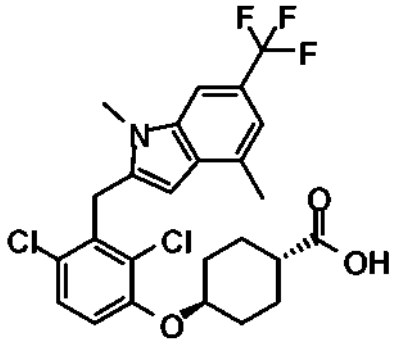
Etapa 1: etil *trans-4-(*2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi) ciclohexanocarboxilato y etil *cis* -4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil) fenoxi) ciclohexanocarboxilato





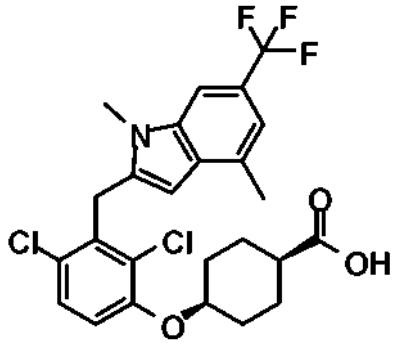
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo AF, Etapa 6 etil *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato (48 mg, 14%) LC/MS (Método h) R_t = 3,99 min.; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,32 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,52 (m, 4H), 1,19 (t, *J*=7,1 Hz, 3H) y etil *cis-4-(*2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato (70 mg, 25%) LC/MS (Método h) R_t = 3,96 min.; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,05 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,30 (s, 1H), 2,36 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,16 (t, *J*=7,1 Hz, 3H) se preparó a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol (200 mg, 0,51 mmol) (Ejemplo X) y etil 4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexanocarboxilato (193 mg, 0,77 mmol).

Etapa 7: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexano-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (13 mg, 28%) se preparó a partir de etil *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato (48 mg, 0,088 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 2,12 min.; MS *m*/*z*: 514 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,15 (broad 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 149 (m, 4H).

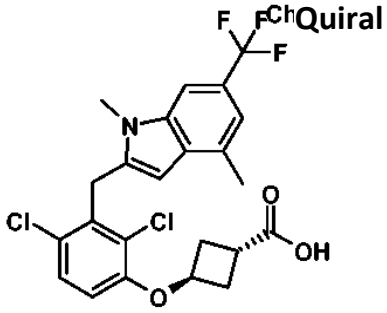
Etapa 7a: ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

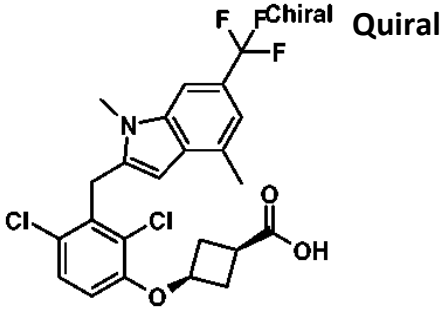


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (23 mg, 46%) se preparó a partir de etil *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato (52 mg, 0,096 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 2,11 min.; MS *m*/*z*: 514 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,08 (ancho, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,36 (s, 4H), 1,87 (ancho, 2H), 1,78 (t, *J*=10,2 Hz, 2H), 1,61-1,74 (m, 4H).

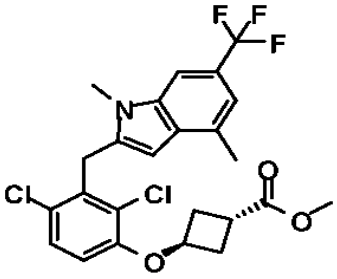
Ejemplo AJ: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

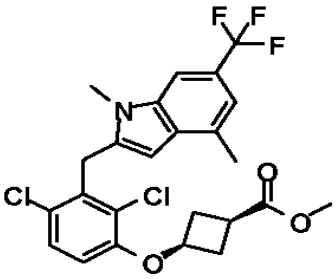
Ejemplo AJ1: ácido *cis* -4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico





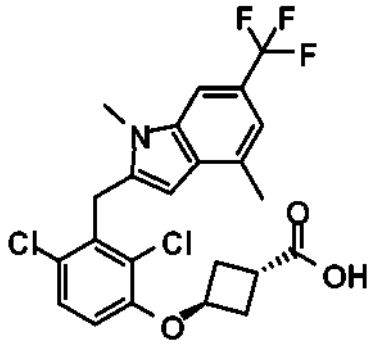
Etapa 1: metil *trans* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi) ciclobutanocarboxilato y metil *cis* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato





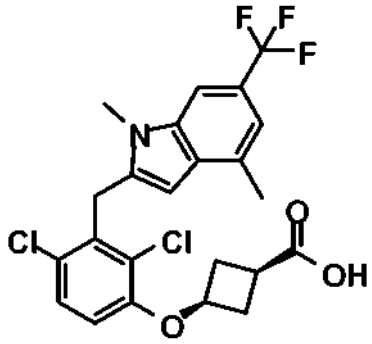
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo AF, Etapa 6, metil *trans* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato (200 mg, 63%) LC/MS (Método h) R_t = 3,72 min.; MS *m*/*z*: 500 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H) y metil *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi) ciclobutanocarboxilato
LC/MS (Método h) R_t = 3,65 min.; MS *m*/*z*: 500 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,86 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (m, 2H) se prepararon a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol (Ejemplo IA, Etapa 5) (200 mg, 0,51 mmol) y metil 3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutanocarboxilato (161 mg, 0,77 mmol).

Etapa 2: ácido *trans* -4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexano-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *trans* -4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (125 mg, 98%) se preparó a partir de metil *trans* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato (130 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 2,05 min.; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,36 (ancho, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

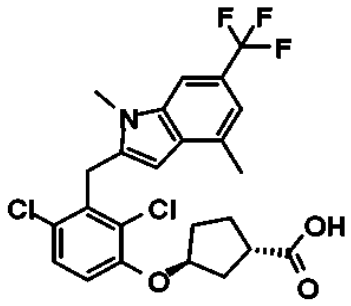
Etapa 2a: ácido *cis* -4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi) ciclohexanocarboxílico

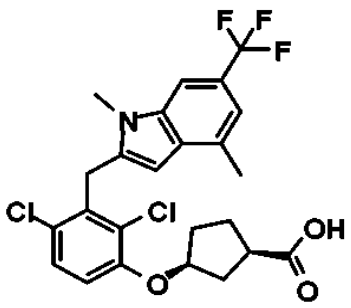


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (25 mg, 70%) se preparó a partir de metil *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato (33 mg, 0,066 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 2,02 min.; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,35 (ancho, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,76 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (m, 2H).

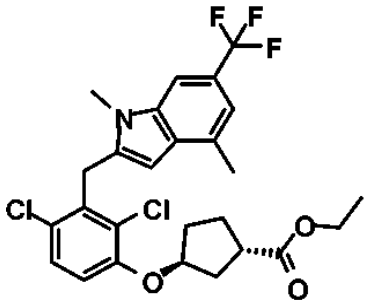
Ejemplo AK: ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico

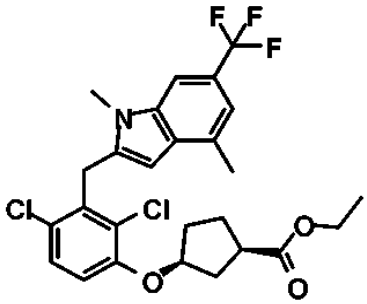
Ejemplo AK1: ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6- (trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico





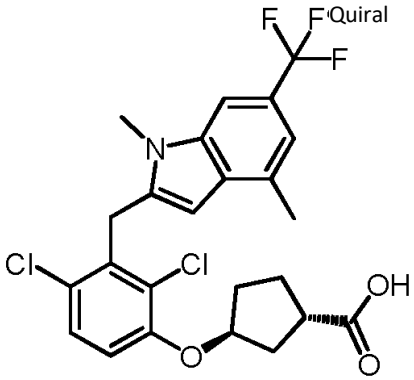
Etapa 1: etil *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi) ciclopentanocarboxilato y etil *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi) ciclopentanocarboxilato





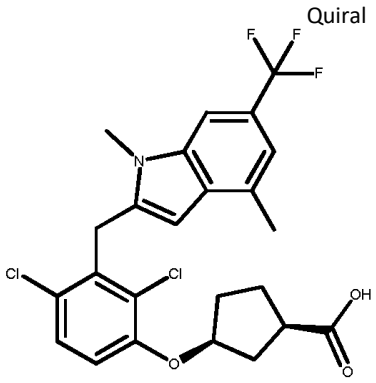
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo AF, Etapa 6, etil *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato (125 mg, 46%) LC/MS (Método h) R_t = 3,94 min.; MS *m*/*z*: 528 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,03 *(q, J*= 7,1Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (t, *J*= 7,1Hz, 3H) y etil *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato (55 mg, 20%) (que contiene 20% de isómero trans) LC/MS (Método h) R_t = 3,86 min.; MS *m*/*z*: 528 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,02 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,32 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 1,11 (t, *J*=7,1 Hz, 3H)
se prepararon a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol (Ejemplo AI, Etapa 5) (200 mg, 0,51 mmol) y etil 3-((metilsulfonil)oxi)ciclopentanocarboxilato (Preparación #12) (183 mg, 0,77 mmol).

Etapa 2: ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentano-carboxílico



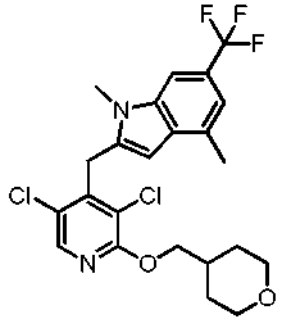
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-(((trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil) fenoxi-6-1,4-dimetil) ciclopentanocarboxílico (80 mg, 68%) se preparó a partir de acetato de *trans-3-(*2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi) ciclopentanocarboxilato (122 mg, 0,23 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 2,09 min.; MS *m*/*z*: 500 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,21 (ancho, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,81 (m, 2H).

Etapa 2ª: ácido *cis* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentano-carboxílico

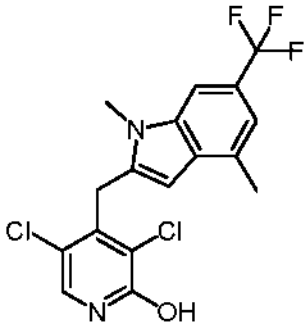


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *cis* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico (18 mg, 34%) (que contiene 20% de isómero *trans*) se preparó a partir de etil *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil) fenoxi)ciclopentanocarboxilato (52 mg, 0,098 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 2,07 min.; MS *m*/*z*: 500 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,14 (ancho, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 1,92 (m, 5H).

Ejemplo AL: 2-((3,5-dicloro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il) metoxi)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1 *H*-indol

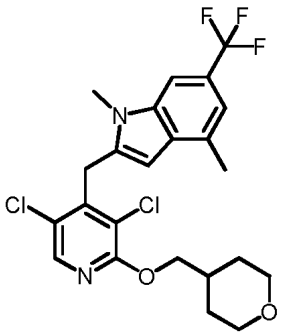


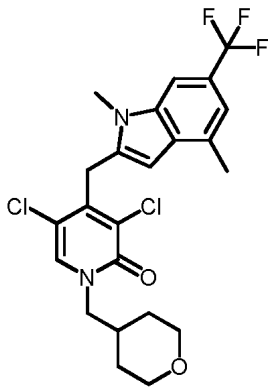
Etapa 1: 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-ol



Usando un procedimiento similar al Ejemplo X, 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-ol (716 mg, 100%) se preparó a partir 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (Ejemplo Z, Etapa 4) (647 mg, 1,6 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,68 min.; MS *m*/*z*: 389 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,60 (ancho, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

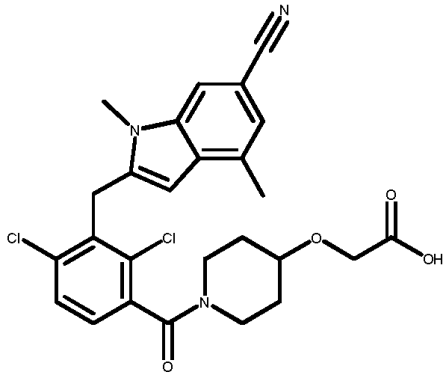
Etapa 2: 2-((3,5-dicloro-2-((214etal214ydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)214etal)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol y 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)214etal)-1-((214etal214ydro-2*H*-piran-4-il)214etal)piridin-2(1*H*)-ona



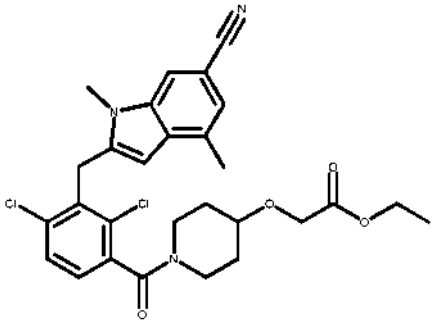


A una solución de 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-ol (200 mg, 0,514 mmol) en DMF (2,6 mL) se añadió carbonato de potasio (284 mg, 2,056 mmol) y 4-(bromometil)tetrahidropirano (0,135 mL, 1,028 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 5-100% en DCM) y luego por LCMS preparativa para dar 2-((3,5-dicloro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il) metoxi)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (108 mg, 40%) como un sólido de color blanco LC/MS (Método g) R_t = 2,26 min.; MS *m*/*z:* 487 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,32 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,24 (d, *J*=6,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,39 (m, 2H) y 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona (46 mg, 18%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método g) R_t = 1,84 min.; MS *m*/*z*: 487 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,14 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,82-3,95 (m, 7H), 3,20-3,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

Ejemplo AM: ácido 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H* -indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acético



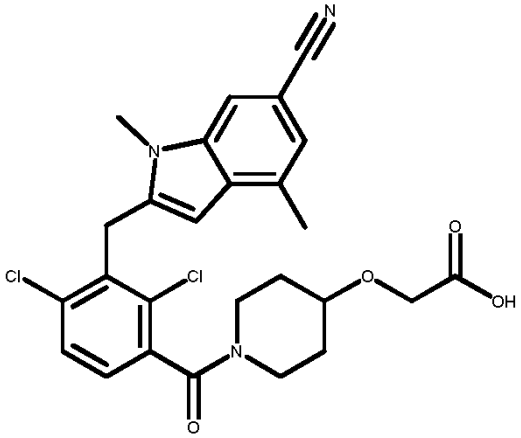
Etapa 1: etil 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil- 1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, etil 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acetato (337 mg, 88%) se obtuvo como un aceite de color naranja a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo AA, Etapa 5) (150 mg, 0,402 mmol) y clorhidrato de

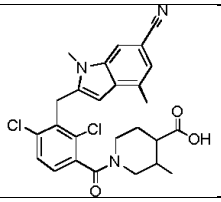
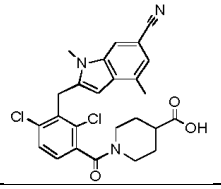
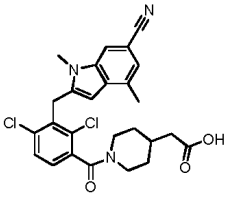
N-1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (100 mg, 0,52 mmol) y se usó crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método h) R_t = 2,90 min.; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil- 1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acético

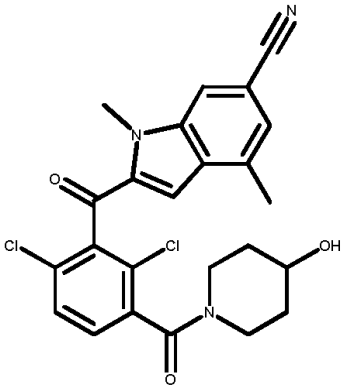


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acético (33 mg, 18%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de etil 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acetato (336 mg, 0,353 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,52 min.; MS *m*/*z*: 514 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,57 (ancho, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (*d*, *J* = 9Hz, 1H), 7,46 y 7,42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,05 y 4,03 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H).

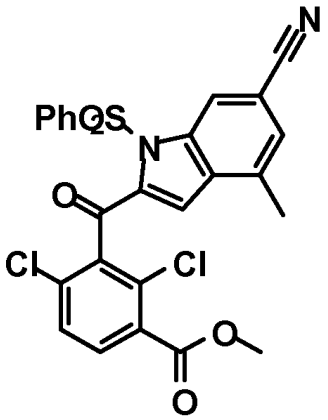
Tabla AM. Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento a partir de los ésteres apropiados de la Tabla AA.

Ejemplo	**Estructura**	**Éster de partida**	**R_t min (Método g)**	***m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$**
AM-1		AA-33	1,60	498
AM-2		AA-34	1,56	484
AM-3		AA-38	1,55	498

Ejemplo AN: 2-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo

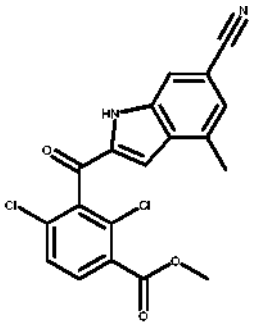


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato



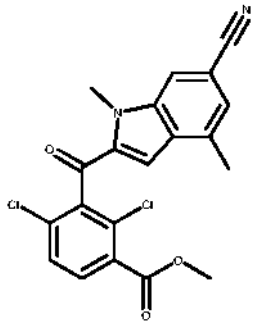
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo AD, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (5,98 g, 100 %) se obtuvo como una espuma de color beige a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (Ejemplo AA, Etapa 1) (6 g, 11,33 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,57 min.; MS *m*/*z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,68-7,91 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato



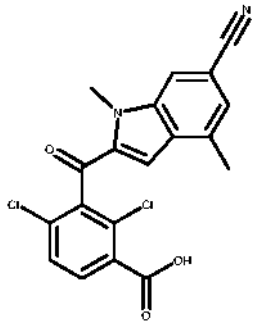
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (3,32 g, 76 %) se obtuvo como una espuma de color beige a partir de metil 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (5,98 g, 11,34 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,33 min.; MS *m*/*z:* 387 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,72 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H* -indol-2-carbonil)benzoato



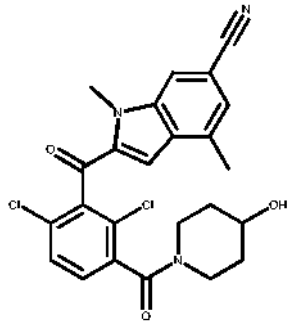
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, metil-2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (3,34 g, 97%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de metil 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (3,32 g, 8,57 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,49 min.; MS *m*/*z*: 401 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)

Etapa 4: ácido 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)benzoico



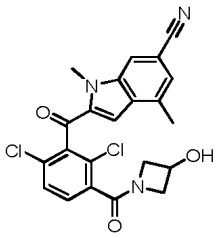
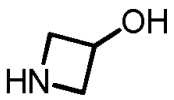
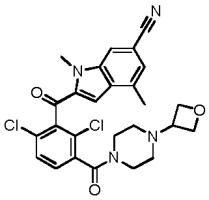
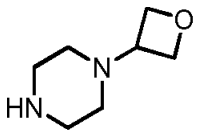
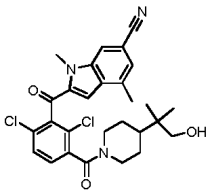
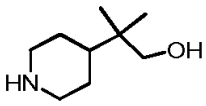
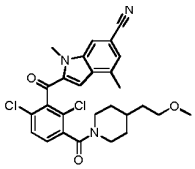
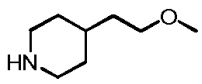
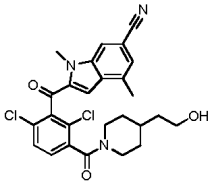
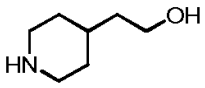
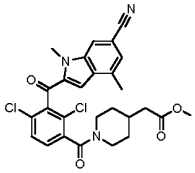
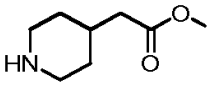
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)benzoico (3,22 g, 100%) como un sólido de color blanco a partir de 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (3,34 g, 8,32 mmol).
LC/MS (Método i) R_t = 2,12 min.; MS *m*/*z*: 387 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Etapa 5: 2-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo

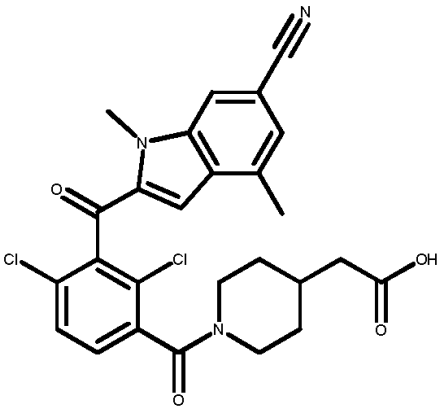


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, 2-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (101 mg, 83%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)benzoico (100 mg, 0,26 mmol) y piperidin-4-ol (39 mg, 0,38 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,47 min.; MS *m*/*z:* 470 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 y 7,07 (m, 1H), 4,81 y 4,76 (m, 1H), 4,20 y 4,19 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

Tabla AN. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)benzoico (Ejemplo AN, Etapa 4) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

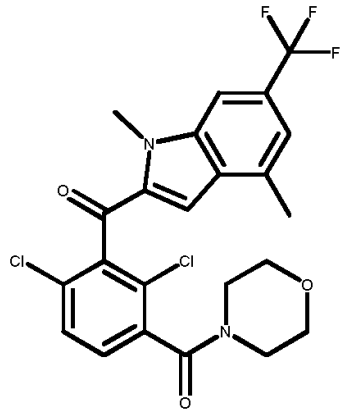
Ejemplo #	**Producto**	**Amina**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
AN-1			1,43 (Método g)	442
AN-2			1,42 (Método g)	511
AN-3			1,70 (Método g)	526
AN-4			1,80 (Método g)	512
AN-5			1,56 (Método g)	498
AN-6			2,36 (Método i)	526

Ejemplo AO: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il) acético

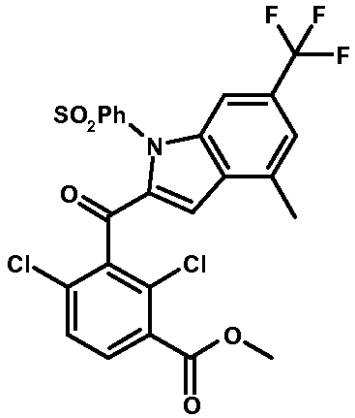


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, 2-(1-(2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (107 mg, 94%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il) acetato (Tabla AN, Ejemplo AN-6) (116 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,54 min.; MS *m/z:* 512 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,12 (broad., 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 y 7,57 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01-7,26 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,20 y 4,19 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,48 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo AP: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona

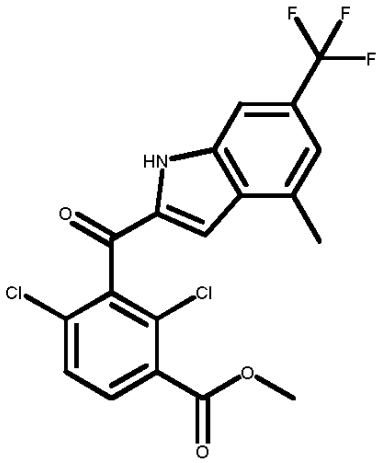


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato



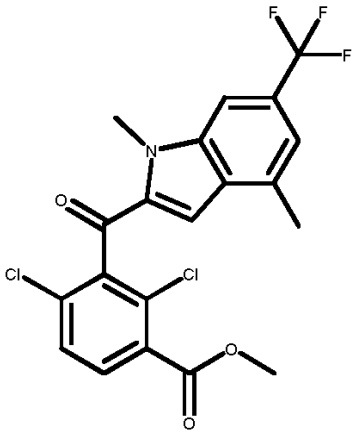
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo AD, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (5,88 g, 100%) se obtuvo como una espuma de color beige a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (Ejemplo A, Etapa 1) (5,9 g, 10,3 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,80 min.; MS *m/z:* 570 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,37 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,01 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato



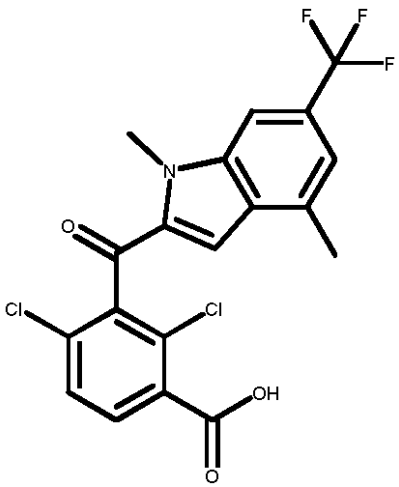
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (4 g, 79%) se obtuvo como una espuma incolora a partir de metil 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (5,88 g, 10,3 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,59min.; MS *m/z:* 430 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,64 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato



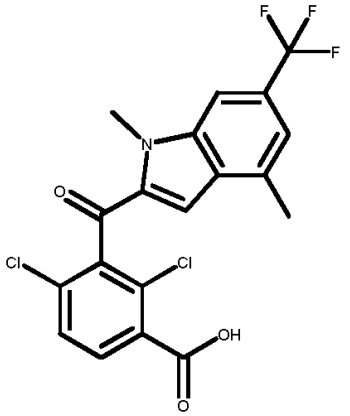
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H* -indol-2-carbonil)benzoato (2,45 g, 92 %) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de metil 2,4-dicloro-3-(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (2,58 g, 6 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,75 min.; MS *m/z:* 444 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,02 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 4: ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoico



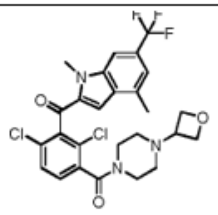
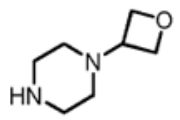
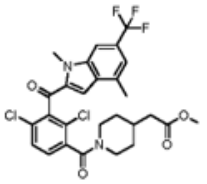
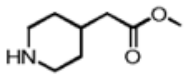
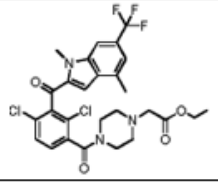
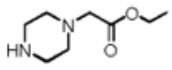
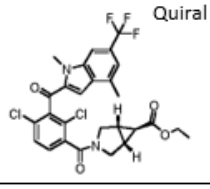
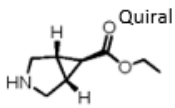
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil) benzoico (2,37 g, 100%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de metil 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (2,45 g, 5,52 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,42 min.; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,84 (ancho, 1H), 7,99 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

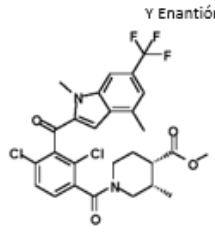
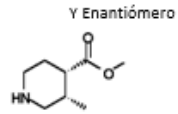
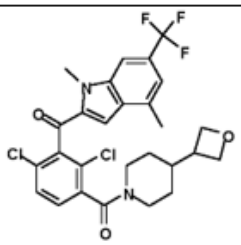
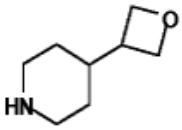
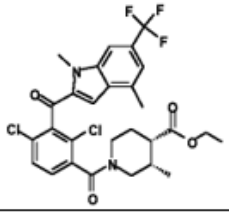
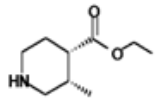
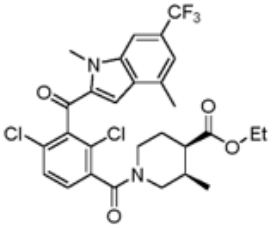
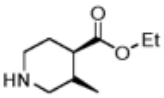
Etapa 5(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona



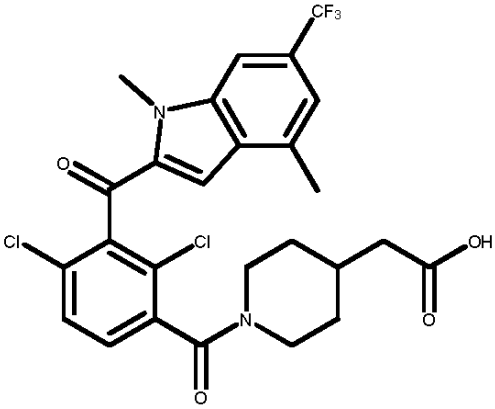
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (101 mg, 87 %) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoico (100 mg, 0,23 mmol) y morfolina (26,3 mg, 0,30 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,87 min.; MS *m/z:* 499 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,30 y 7,09 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

Tabla AP. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil) benzoico (Ejemplo AP, Etapa 4) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

Ejemplo #	Producto	Amina	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AP-1			1,72 (Método g)	554
AP-2			2,63 (Método i)	569
AP-3			2,66 (Método i)	584
AP-4			2,65 (Método i)	567

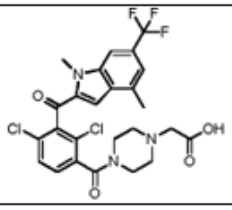
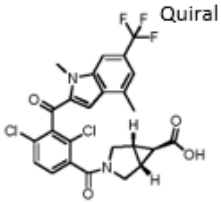
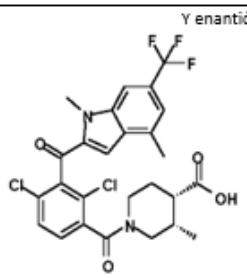
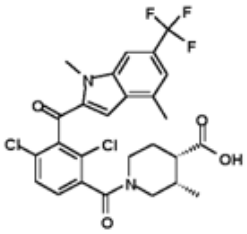
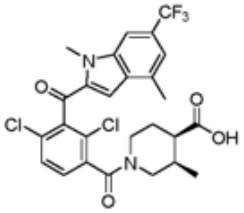
AP-5	 Y Enantiómero	 Y Enantiómero (cis racémico)	2,66 (Método i)	569
AP-6			1,93 (Método g)	553
AP-7		 Preparación #83	2,73 (Método i)	583
AP-8		 Preparación #84	2,73 (Método i)	583

Ejemplo AQ: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

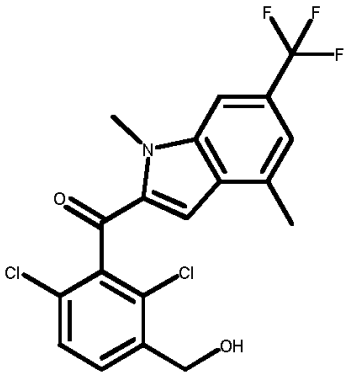


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoil)piperidin -4-il)acético (108 mg, 82%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoico (Ejemplo AP, Etapa 4) (100 mg, 0,23 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,80 min.; MS *m/z:* 555 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,63 y 7,57 (d, J=8 Hz, 1H), 7,24-7,00 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,23 y 4,22 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Tabla AQ. Los siguientes ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento a partir de los ésteres apropiados (como se describe en la Tabla AP).

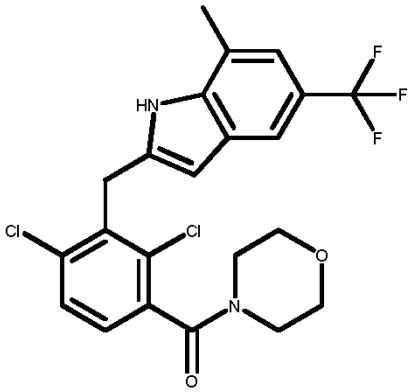
Ejemplo #	Producto	Éster	R_t min (Método g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AQ-1		AP-3	1,50	556
AQ-2	 Quiral	AP-4	1,76	539
AQ-3 (racémico)	 Y enantiómero	AP-5	1,82 (Método g)	555
AQ-4		AP-7	1,85 (Método g)	555
AQ-5		AP-8	1,74 (Método i)	555

Ejemplo AR: (2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona

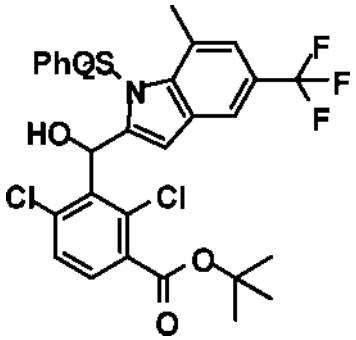


A una solución de metil 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)benzoato (Ejemplo AP, Etapa 3) (250 mg, 0,563 mmol) en EtOH MeOH (10 mL) se añadió a temperatura ambiente tetrahidroborato de sodio (63,9 mg, 1,688 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más tetrahidroborato de sodio (63,9 mg, 1,688 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta la sequedad. El producto crudo se purificó por LCMS preparativa para dar (2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona (71 mg, 29%). LC/MS (Método g) R_t = 1,92 min.; MS *m*/*z*: 416 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, J=8 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,62 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=5,4 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo AS: (2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

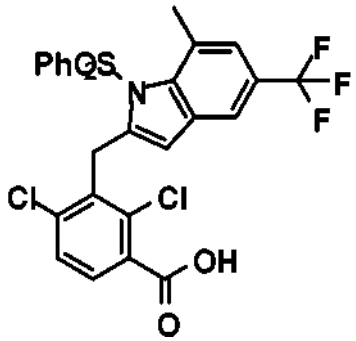


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*- indol-2-il)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,75 g, 49%) se obtuvo como una resina naranja a partir de *N*-(2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #34) (2 g, 4,53 mmol) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (Preparación #33) (1,23 g, 4,08 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,84 min.; MS *m*/*z:* 672 $[M-H]^-$+ CH_3COOH ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,60 (m, 8H), 7,44 (s, 1H), 6,97 (dd, *J*=5,9 y 1,5Hz, 1H), 6,74 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 6,66 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

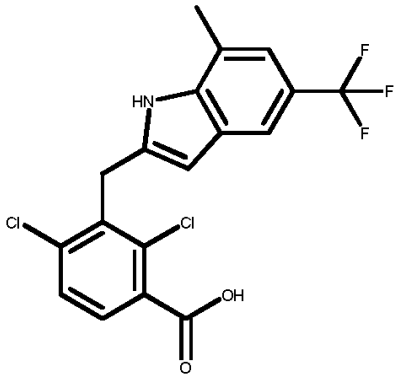
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (800 mg, 52%) se obtuvo como un polvo de color amarillo a partir de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2 -il)metil)benzoato (1,7 g, 2,77 mmol). LC/MS (Método i) R_t =

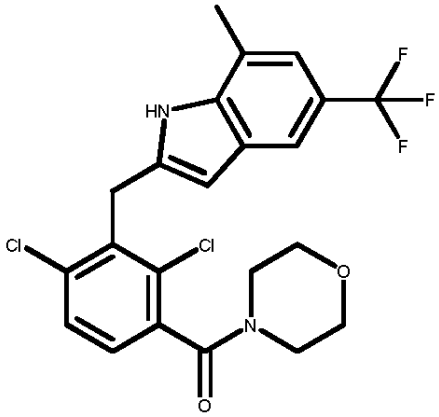
2,67 min.; MS *m/z:* 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,51-7,80 (m, 6H), 7,40 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,66 (s, 3H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((-7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



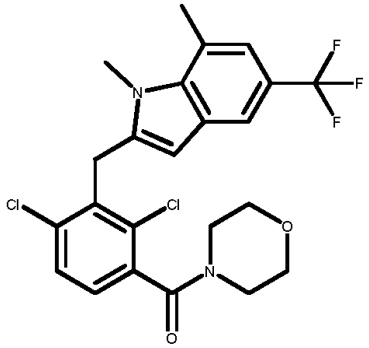
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (620 mg, 99%) se obtuvo como un polvo de color naranja a partir de 2,4-dicloro-3-((7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (800 mg, 1,47 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,37 min.; MS *m/z:* 402 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (se obtuvo 95 mg, 20%) como un polvo de color naranja a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (400 mg, 0,99 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,79 min.; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 11,56 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,54 (s, 3H).

Ejemplo AT: (2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

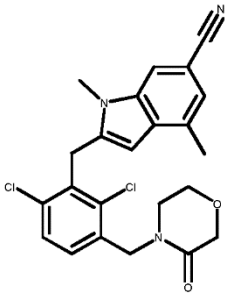
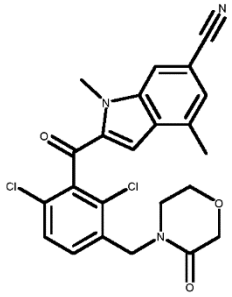


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (48 mg, 63%) se obtuvo como un polvo de color beige a partir de (2,4-dicloro-3-((7-metil-

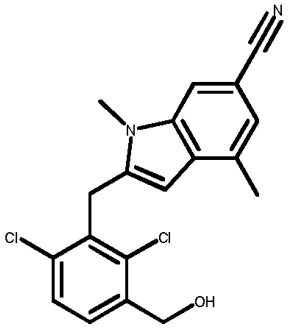
5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo AS, Etapa 4) (70 mg, 0,149 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,88 min.; MS *m*/*z*: 485 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,67 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,83 (s, 3H).

Ejemplo AU: 2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil) bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo

Ejemplo AU1: 2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil) benzoil)-1,4-dimetil-1*H* -indol-6-carbonitrilo

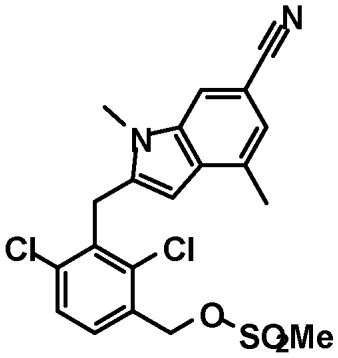



Etapa 1: 2-(2,6-dicloro-3-(hidroximetil)bencil)-1,4-dimetil-1*H* -indol-6-carbonitrilo



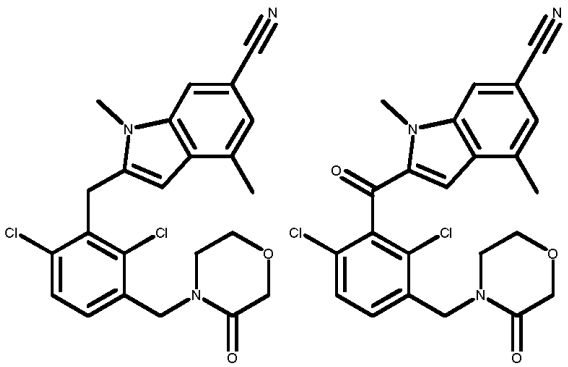
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-*1* H-indol-2-il)metil)benzoato (Ejemplo AA, Etapa 4) (300 mg, 0,775 mmol) en THF (10 mL) se añadió borohidruro de litio (1,162 mL, 2,32 mmol) (2M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más borohidruro de litio (0,5 mL, 1,17 mmol) (2M en THF) y la mezcla se agitó a 50 °C durante una hora, luego se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente mediante la adición de solución acuosa de HCl 1M. El THF se concentró, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar 2-(2,6-dicloro-3-(hidroximetil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (290 mg, 89%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método h) R_t = 2,77 min.; MS *m*/*z*: 359 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,55 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,59 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)bencil metanosulfonato



Usando un procedimiento similar a la Preparación #12, 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)bencil metanosulfonato (327 mg, 54%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(hidroximetil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (290 mg, 0,80 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,95 min.; MS *m*/*z*: 437 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,32 (m, 3H).

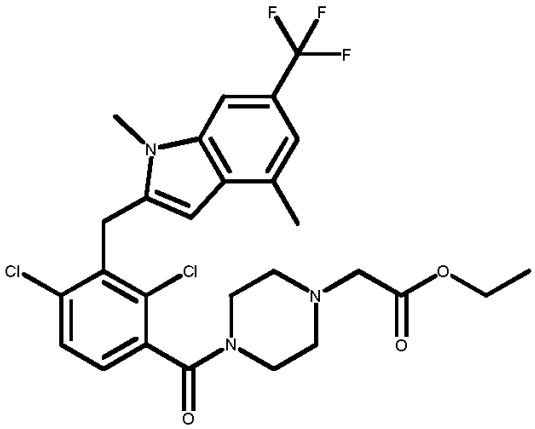
Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil) bencil)-1,4-dimetil-1*H* -indol-6-carbonitrilo



A una solución de morfolin-3-ona (139 mg, 1,372 mmol) en DMF (9 mL) se añadió hidruro de sodio (63,1 mg, 1,578 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)bencil metanosulfonato (300 mg, 0,686 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de agua y EtOAc; la capa orgánica se extrajo, se lavó con salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 30-70% en ciclohexano) y luego se purificó por LCMS preparativa para dar 2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (35 mg, 11%) como un sólido amarillo. LC/MS (Método g) R_t = 1,65 min.; MS *m/z:* 443 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,04-7,14 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

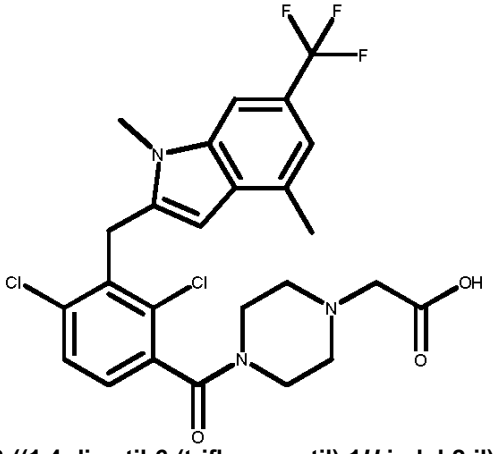
Durante esta reacción, se aisló un producto secundario de oxidación y se caracterizó como 2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (30 mg, 9%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método g) R_t = 1,62 min.; MS *m/z:* 456 $[M+H]^+$^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo AV: etil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piper-azin-1-il)acetato

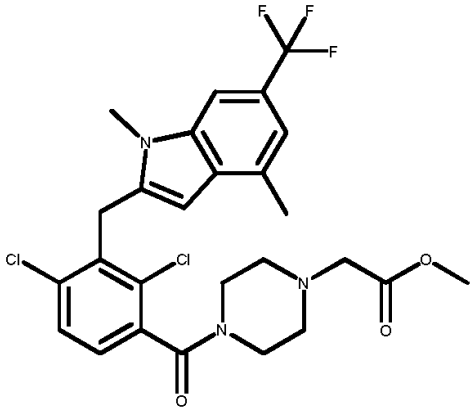


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo T, Etapa 1, etil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acetato (51 mg, 49%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2- il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (Ejemplo S, Etapa 2) (85 mg, 0,17 mmol) y bromoacetato de etilo (30 mg, 0,18 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,90 min.; MS *m/z:* 570 $[M+H]^+$^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,48 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,43 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,06 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,16 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

Ejemplo AW: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acético

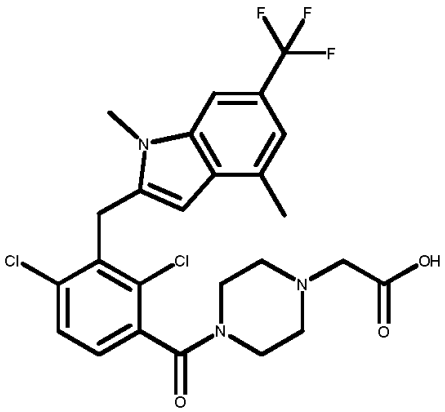


Etapa 1: metil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acetato



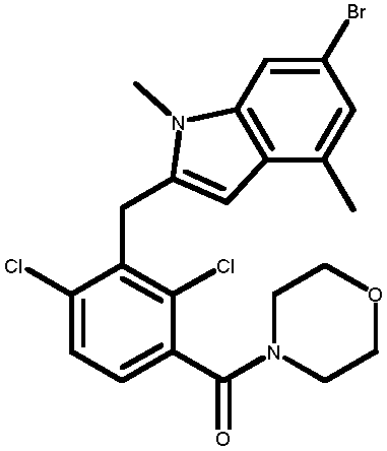
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo T, Etapa 1,metil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acetato (115 mg, 100%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (Ejemplo S, Etapa 2) (100 mg, 0,206 mmol) y bromoacetato de metilo (42,8 mg, 0,31 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,11 min.; MS *m/z:* 556 $[M+H]^{+1}$H NMR (CLOROFORM-d, 300MHz): δ 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,80 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acético

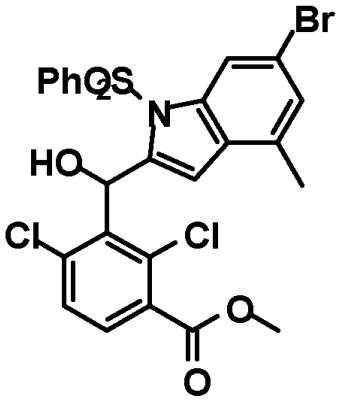


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo O, Etapa 4, ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acético (25 mg, 15%) se preparó a partir de metil 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1-*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acetato (170 mg, 0,30 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,50 min.; MS *m/z:* 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo AX: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona

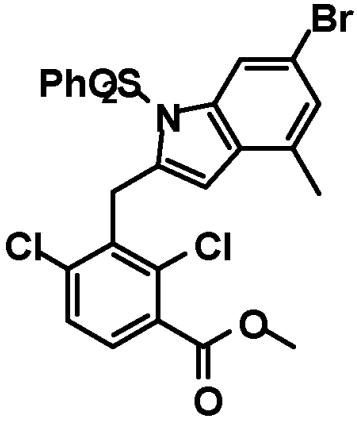


Etapa 1: metil 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato



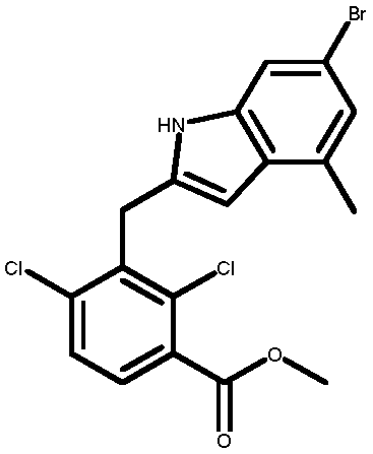
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato (1,9 g, 66%) se preparó a partir de *N*-(5-bromo-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación #35) (2,21 g, 4,89 mmol) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (Preparación #1) (1,39 g, 5,38 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,33 min.; MS *m/z*:640 $[M-H]^-$+ CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,60 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 6,98 (dd, *J*=5,8, 1,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (d, *J*=5,8 Hz, 1H, 3,86 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 2: metil 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato



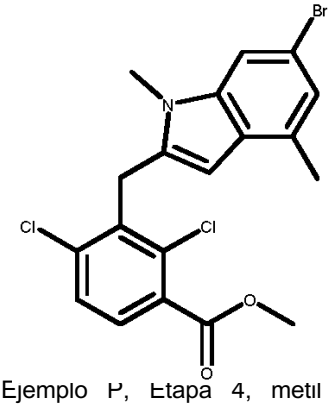
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, metil 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (1,73 g, 94%) se preparó a partir de metil 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato (1,9 g, 3,26 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,77 min.; MS *m/z:* 566 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Etapa 3: metil 3-((6-bromo-4-metil-1*H* -indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato



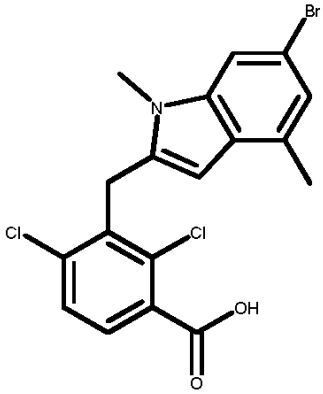
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3 metil 3-((6-bromo-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (1,05 g, 81%) se preparó a partir de metil 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (1,73 g, 3,05 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,36 min.; MS *m*/*z*: 426 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,19 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 4: metil 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato



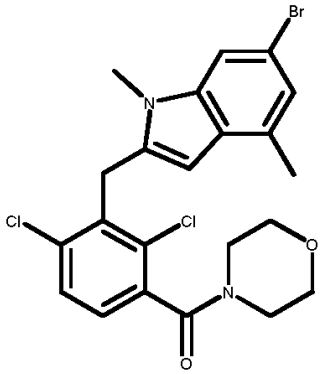
Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, metil 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (916 mg, 89%) se preparó a partir de metil 3-((6-bromo-4-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (1 g, 2,34 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,52 min.; MS *m*/*z*: 440 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



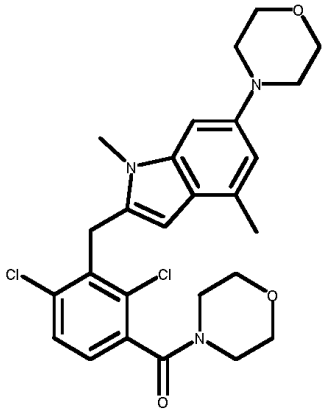
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (850 mg, 96%) se preparó a partir de metil 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (916 mg, 2,07 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método h) R_t = 3,06 min.; MS *m*/*z*: 426 $[M+H]^+$

Etapa 6: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona



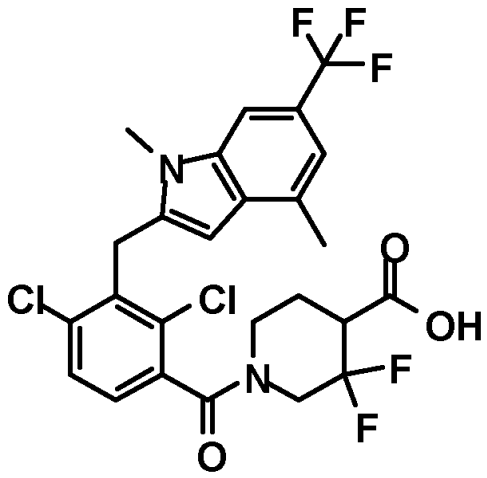
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (970 mg, 97 %) se preparó a partir de ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (850 mg, 1,99 mmol) y morfolina (260 mg, 2,99 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,90 min.; MS *m/z:* 495 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo AY: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-morfolino-1*H* -indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



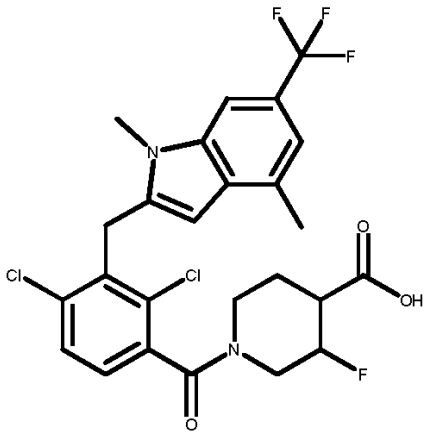
A una suspensión de (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (Ejemplo AW, Etapa 6), (200 mg, 0,403 mmol) y fosfato de potasio tribásico (171 mg, 0,806 mmol) en dioxano (2,5 mL) se añadió 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenilo (11,28 mg, 0,024 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II), aducto de metil-t-butiléter (9,88 mg, 0,012 mmol) y morfolina (38,6 mg, 0,443 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 8 horas. Se añadió más fosfato de potasio tribásico (171 mg, 0,806 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenilo (11,28 mg, 0,024 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II), aducto de metil-*terc*-butiléter (9,88 mg, 0,012 mmol) y morfolina (38,6 mg, 0,443 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por LCMS preparativa para dar (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-morfolino-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (25 mg, 12%) como un sólido de color beige. LC/MS (Método g) R_t = 1,38 min.; MS *m/z:* 502 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,65 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,55 s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,76 (m, 7H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo AZ: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3,3-difluoropiperidina-4-carboxílico



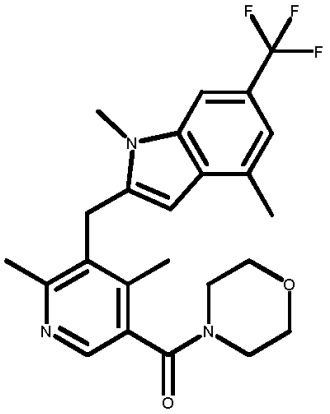
A una solución de acetato de 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3,3-difluoropiperidina-4-carboxilato (Tabla A, Ejemplo A-8) (100 mg, 0,169 mmol) en ácido acético (6,5 mL) se añadió a temperatura ambiente ácido clorhídrico (323 µl, 3,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 18 horas. Se añadió más cloruro de (140 µl, 1,449 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 7-10% en DCM) para dar ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3,3-difluoro-4-carboxílico (16 mg, 16%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método g) R_t = 1,86 min.; MS *m/z:* 563 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7,70 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,36 y 2,34 (s, 3H), 1,90 (m, 2H).

Ejemplo BA: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-fluoropiperidina-4-carboxílico

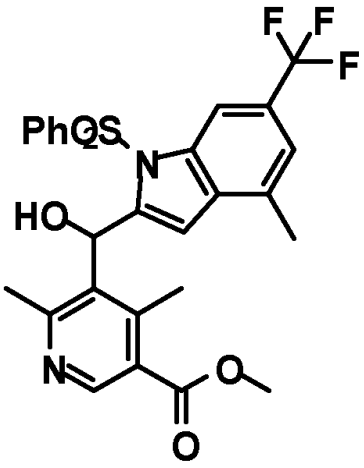


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo AZ, ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-fluoropiperidin-4-carboxílico (11 mg, 13%) se preparó a partir de etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-fluoropiperidina-4-carboxilato (Tabla A, Ejemplo A-9) (80 mg, 0,14 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,42 min.; MS *m/z:* 545 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,81 (ancho, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 y 7,40 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,89-4,70 (m, 1H), 4,39-4,58 (m, 2H), 4,31-3,90 (m, 4H), 3,40-3,58 (m, 2H), 3,10-3,26 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 1,85-2,08 (m, 1H), 1,56-1,76 (m, 1H)

Ejemplo BB: (5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)(morfolino)metanona

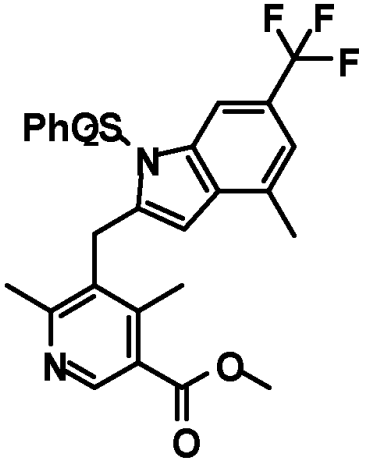


Etapa 1: metil 5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato



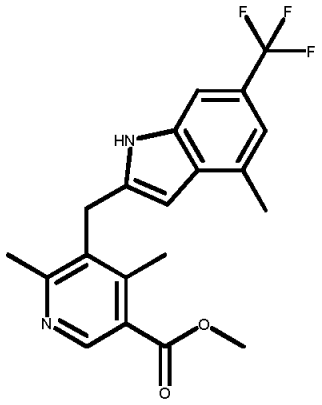
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato (1,4 g, 69%) se preparó a partir de N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #16) (1,8 g, 4,16 mmol) y metil 5-(1-hidroxiprop- 2-in-1-il)-4,6-dimetilnicotinato (Preparación #36) (830 mg, 3,79 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 2,51 min.; MS *m/z:* 533 $[M+H]^+$

Etapa 2: metil 4,6-dimetil-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato



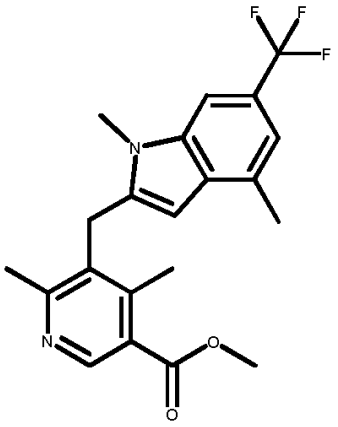
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo Z, Etapa 2, metilo 4,6-dimetil-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (1,28 g, 94%) se preparó a partir de metil 5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato (1,4 g, 2,63 mmol). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 2,74 min.; MS *m/z:* 517 $[M+H]^+$

Etapa 3: metil 4,6-dimetil-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato



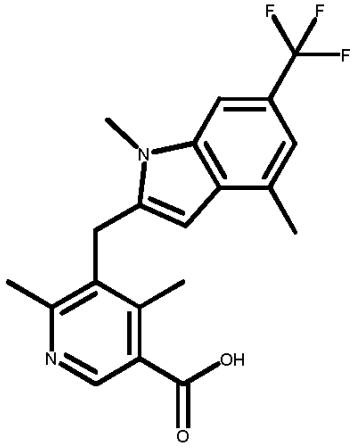
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 4,6-dimetil-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (700 mg, 75%) se preparó a partir de metil 4,6-dimetil-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (1,28 g, 2,48 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,45 min.; MS *m/z:* 377 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,42 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Etapa 4: metil 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato



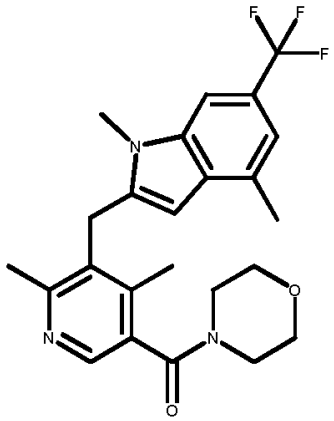
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, metil 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato (540 mg, 75 %) se preparó a partir de metil 4,6-dimetil-5 metil-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (700 mg, 1,86 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,53 min.; MS *m/z*: 391 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)

Etapa 5: ácido 5-(((trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil-6- 1,4-dimetil)-4,6-dimetilnicotínico



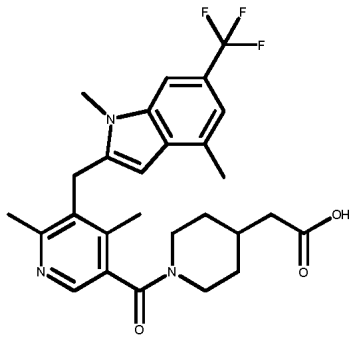
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotínico (420 mg, 81 %) se preparó a partir de metil 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato (540 mg, 1,38 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 1,89 min.; MS *m/z*: 377 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,21 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,48 (s., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 6: (5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)(morfolino)metanona

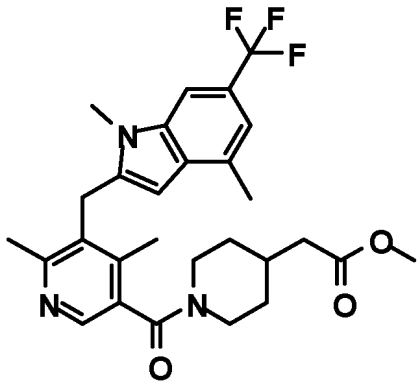


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, (5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)(morfolino)metanona (19 mg, 26%) se preparó a partir ácido 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotínico (59 mg, 0,16 mmol) y morfolina (25 mg, 0,29 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,50 min.; MS *m/z:* 446 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo BC: ácido 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acético



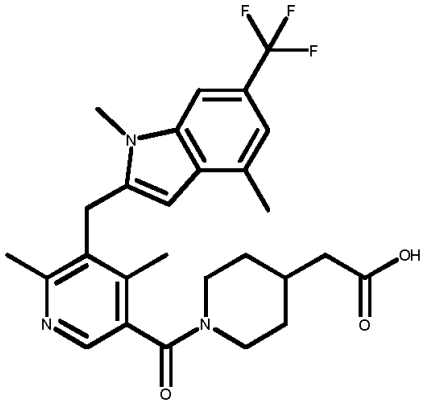
Etapa 1: metil 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil) piperidin-4-il) acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, metil 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidina-4-il) acetato (137 mg, 100%) se preparó a partir ácido 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-

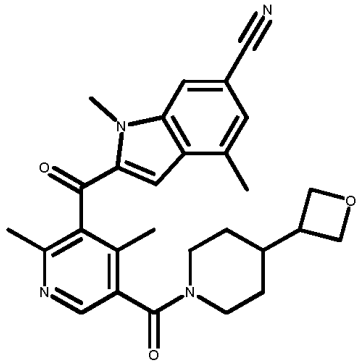
2-il)metil)-4,6-dimetilnicotínico (Ejemplo BB, Etapa 5) (100 mg, 0,26 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (66,9 mg, 0,34 mmol). El compuesto se usó crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 2,41 min.; MS *m/z:* 516 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acético

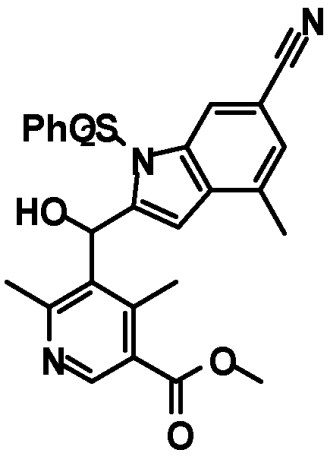


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acético (116 mg, 87%) se preparó a partir de 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acetato (137 mg, 0,26 mmol).
LC/MS (Método g) R_t = 1,43 min.; MS *m/z:* 502 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,09 (ancho, 1H), 8,30 y 8,24 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,35 y 2,34 (s, 3H), 2,06-2,25 (m, 5H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Ejemplo BD: 2-[2,4-dimetil-5-[4-(oxetan-3-il)piperidina-1-carbonil]piridina-3-carbonil]-1,4-dimetil-indol-6-carbonitrilo

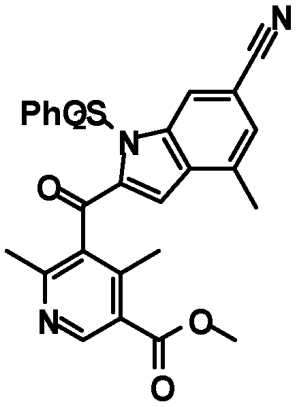


Etapa 1: metil 5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-4,6-dimetilnicotinato



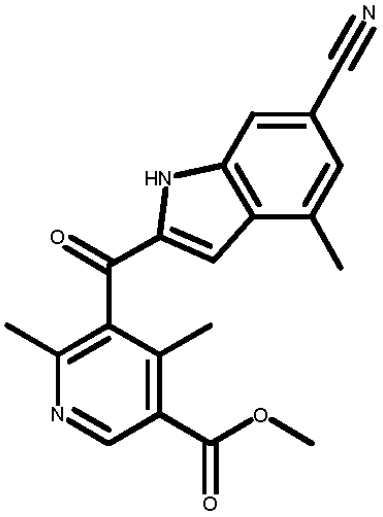
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-4,6-dimetilnicotinato (14 g, 81%) se preparó a partir de *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación #18) (14 g, 35,2 mmol) y metil 5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-4,6-dimetilnicotinato (Preparación #36) (8,86 g, 40,4 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,22 min.; MS *m/z:* 490 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 2: 5-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato



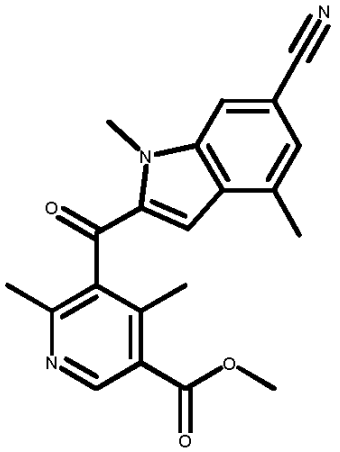
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo AD, Etapa 2, metil 5-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato (7,5 g, 100%) se preparó a partir de metil 5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-4,6-dimetilnicotinato (6,9 g, 14 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,40 min.; MS *m/z:* 488 $[M+H]^+$^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,62 (m 1H), 7,55 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 3: metil 5-(6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato



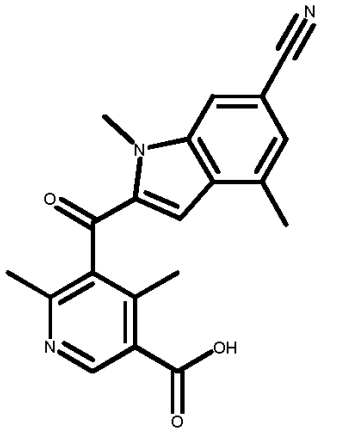
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó metil 5-(6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato (5 g, 100%) a partir de metil 5-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato (6,87 g, 14 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,05 min.; MS *m/z:* 348 $[M+H]^+$^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,64 (ancho, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (s, 6H).

Etapa 4: metil 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato



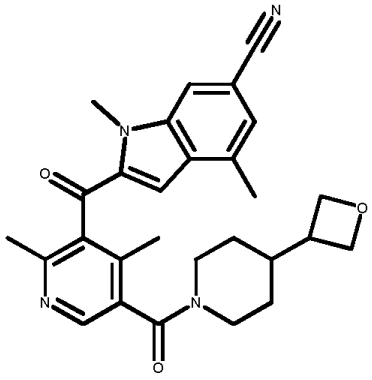
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato (2,6 g, 51%) a partir de metil 5-(6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato (4,89 g, 14 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,20 min.; MS *m/z:* 362 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotínico (2 g, 95%) se preparó a partir de metil 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato (2,19 g, 6,06 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 1,80 min.; MS *m/z:* 348 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,42 (ancho, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

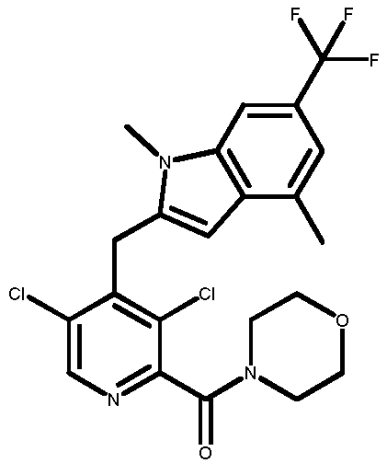
Etapa 6: 2-[2,4-dimetil-5-[4-(oxetan-3-il)piperidina-1-carbonil]piridina-3-carbonil]-1,4-dimetil-indol-6-carbonitrilo



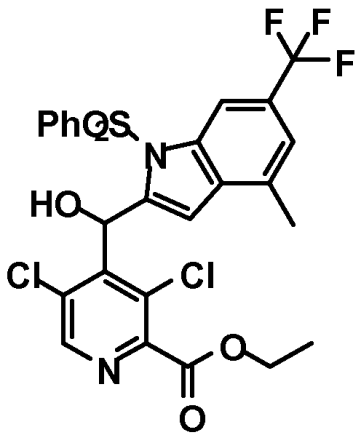
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, 2-[2,4-dimetil-5-[4-(oxetan-3-il)piperidina-1-carbonil]piridina-3-carbonil]-1,4-dimetil-indol-6-carbonitrilo (73 mg, 54%) se preparó partir de ácido 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotínico (100 mg, 0,28 mmol) y 4-(oxetan-3-il) piperidina (53 mg, 0,374 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,42 min.; MS *m/z:* 471 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,44 (ancho, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (ancho, 1H), 4,58

(m, 3H), 4,34 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,06 (m, 2H).

Ejemplo BE: (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona

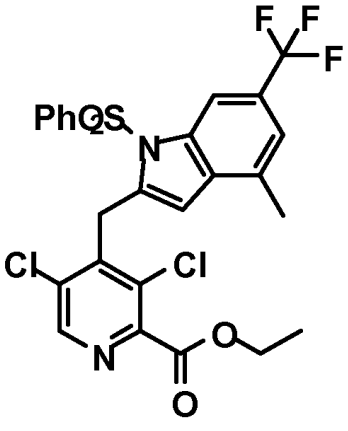


Etapa 1: etil 3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1- (fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato



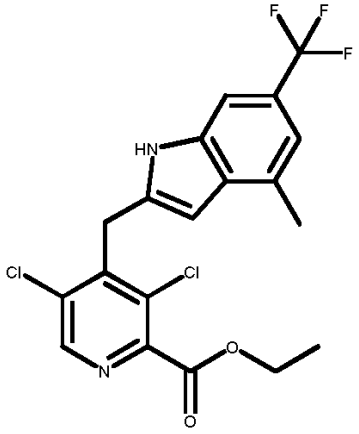
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, etil 3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (702 mg, 53%) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #16) (1 g, 0,267 mmol) y etil 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)picolinato (Preparación #37) (0,87 mg, 3,17 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,30 min.; MS *m/z:* 587 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,65 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: etil 3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato



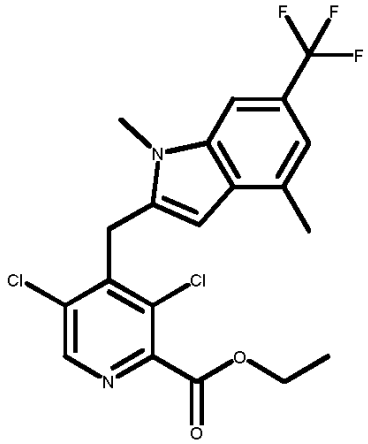
Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, etil 3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (474 mg, 69%) se preparó a partir de etil 3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (702 mg, 1,19 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,65 min.; MS *m/z:* 571 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,39 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: etil 3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato



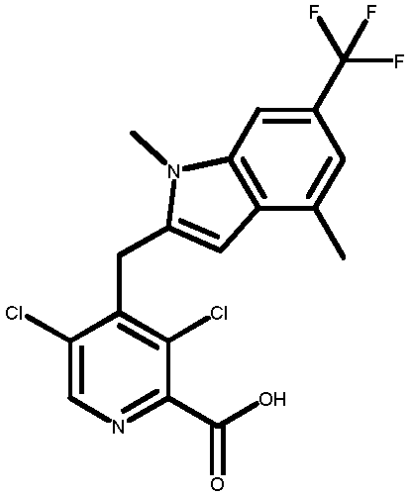
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, etil 3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (221 mg, 51%) se preparó a partir de etil 3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)- 1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (427 mg, 0,82 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,27 min.; MS *m/z:* 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,53 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,32 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: etil 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato



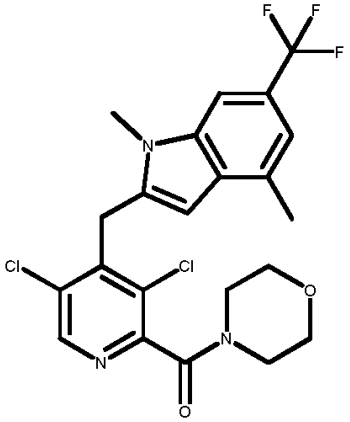
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, etil 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (191 mg, 69%) se preparó a partir de etil 3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (220 mg, 0,51 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,37 min.; MS *m/z*: 445 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,41 (d, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 5: acido 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico



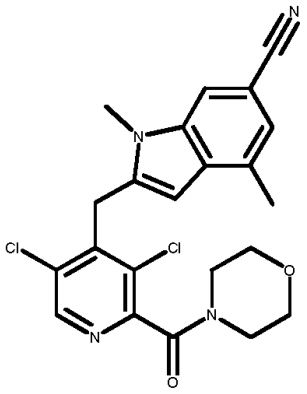
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (154 mg, 97%) se preparó a partir de etil 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (170 mg, 0,38 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,61 min.; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Etapa 6: (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona

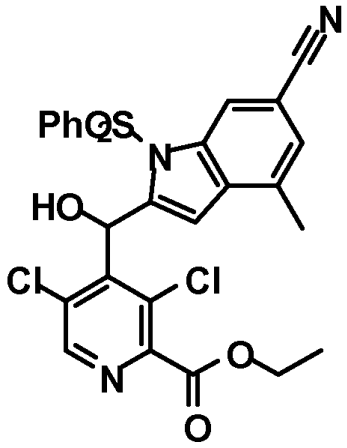


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (108 mg, 72%) se preparó a partir de ácido 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (129 mg, 0,30 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,79 min.; MS *m*/*z:* 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,78 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo BF: 2-[[3,5-dicloro-2-(morfolina-4-carbonil)-4-piridil] metil]-1,4-dimetil-indol-6-carbonitrilo

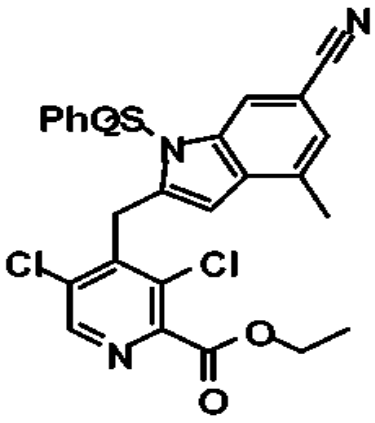


Etapa 1: etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)- 1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)picolinato



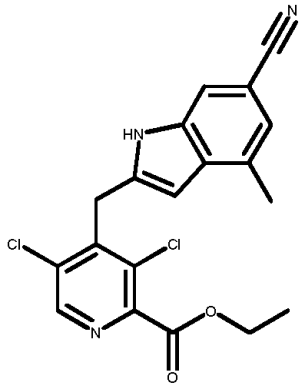
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)picolinato (7,6 mg, 39%) se preparó a partir de *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación #18) (12 g, 30, mmol) y etil 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)picolinato (Preparación #37) (9,42 g, 34,4 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,39 min.; MS *m/z:* 544 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,32 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato



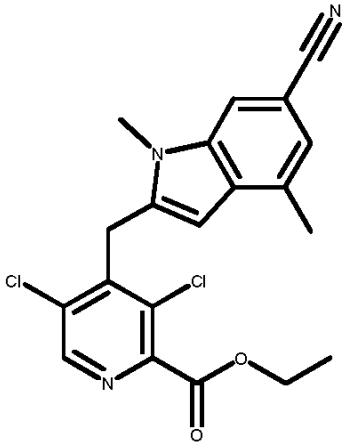
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo Z, Etapa 2, etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (5,3 g, 56%) se preparó a partir de etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)- 1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)picolinato (7,3 g, 13,4 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,67 min.; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,32 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-*1H* -indol-2-il)metil)picolinato



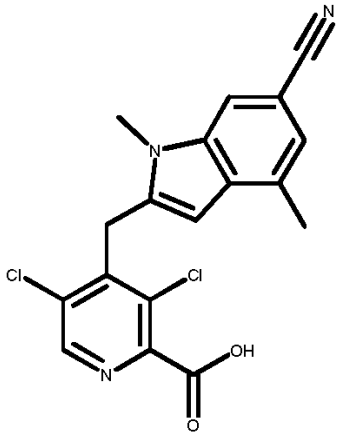
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (4,9 g, 100%) se preparó a partir de etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (5,3 g, 10 mmol). El producto se usa crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 2,36 min.; MS *m/z:* 388 $[M+H]^+$

Etapa 4: etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato



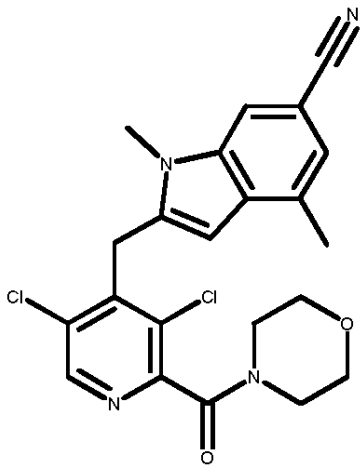
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (1,25 g, 31%) se preparó a partir de etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (3,89 g, 10,02 mmol). El producto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 2,41 min.; MS *m/z:* 402 $[M+H]^+$

Etapa 5: ácido 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico



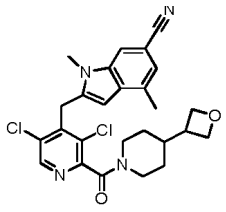
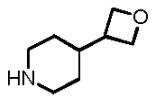
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (1,06 g, 88%) se preparó a partir de etil 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato (1,25 g, 3,11 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 1,80 min.; MS *m*/*z*: 374 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 14,15 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

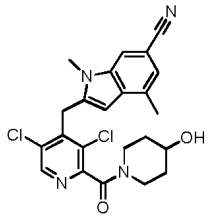
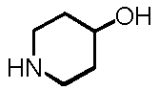
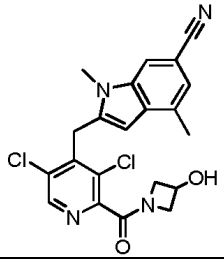
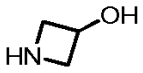
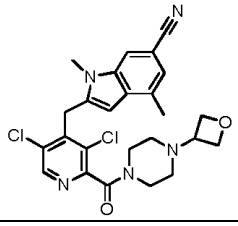
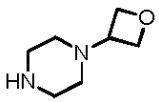
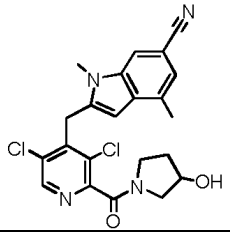
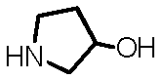
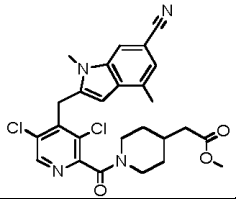
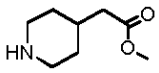
Etapa 6: 2-[[3,5-dicloro-2-(morfolina-4-carbonil)-4-piridil]metil]-1,4-dimetil-indol-6-carbonitrilo



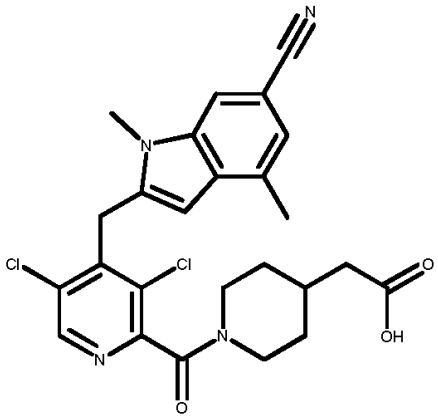
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, 2-[[3,5-dicloro-2-(morfolina-4-carbonil)-4-piridil]metil]-1,4-dimetil-indol-6-carbonitrilo (49 mg, 41%) se preparó a partir de ácido 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (100 mg, 0,26 mmol) y morfolina (30 mg, 0,347 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,53 min.; MS *m*/*z:* 443 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,78 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (s, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Tabla BF. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (Ejemplo BA, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

Ejemplo	**Producto**	**Amina**	**R_t min (Método g)**	***m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$**
BF-1			1,57	497

BF-2			1,41	457
BF-3			1,38	429
BF-4			1,36	498
BF-5			1,40	443
BF-6			1,69	513

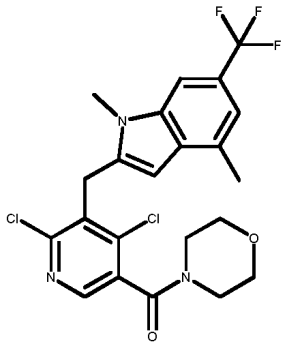
Ejemplo BG: ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[(6-ciano-1,4-dimetil-indol-2-il)metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acético



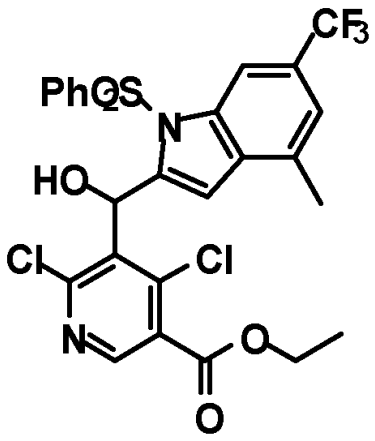
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[(6-ciano-1,4-dimetil-indol-2-il)metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acético (49 mg, 37%) se preparó a partir de metil 2-[1-[3,5-dicloro-4-[(6-ciano-1,4-dimetil-indol-2-il)metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acetatoo(Tabla BF, Ejemplo BF-6) (0,27 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,48 min.; MS *m/z*: 499 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,11 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,10 (m,

1H), 5,83 (s, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo BH: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona

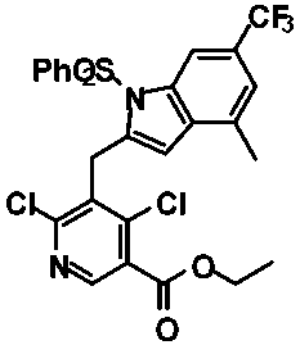


Etapa 1: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona



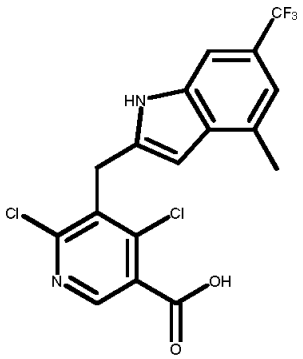
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona (4,3 mg, 32%) se preparó a partir de N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #16) (8,72 g, 19,7 mmol) y etil 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato (Preparación #38) (6,5 g, 23,7 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,65 min.; MS *m/z:* 587 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,69 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,37 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: etil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato



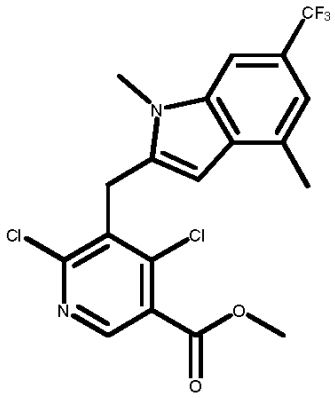
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo Z, Etapa 2, etil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (3,35 g, 80%) se preparó a partir de (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona (4,3 g, 7,32 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,57 min.; MS *m/z:* 571 $[M+H]^+$^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,38 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,34 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico



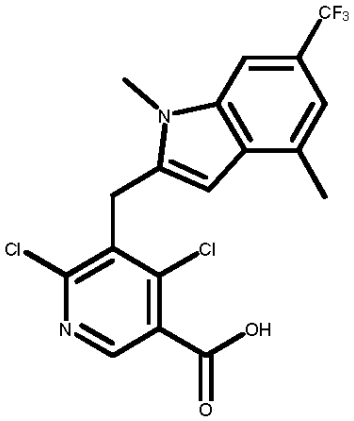
A una solución de etil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (3,29 g, 5,76 mmol) en THF (30 mL) y MeOH (30 mL) se añadió hidróxido de sodio (28 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se diluyó con agua. El pH se ajustó a 5 con la adición de solución acuosa de HCl 1N y el precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (2,27 g, 98%) como un polvo beige. El producto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método h) R_t = 1,46 min.; MS *m/z:* 403 $[M+H]^+$

Etapa 4: metil 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato



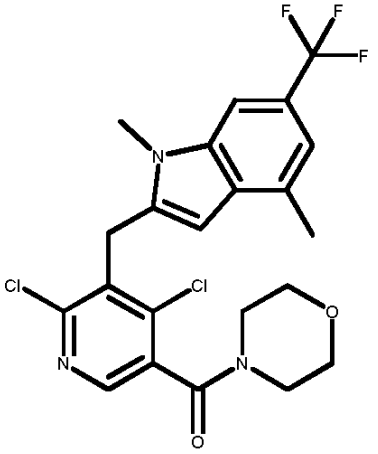
A una solución de ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (2 g, 4,96 mmol) en ACN (50 mL) se añadió carbonato de cesio (4,85 g, 14,88 mmol) y sulfato de dimetilo (1,176 mL, 12,40 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 45 °C. Se añadió más sulfato de dimetilo (624 mg, 4,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 0-80% en ciclohexano) para dar metil 4,6-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (1 g, 47%) como un polvo rosa. LC/MS (Método h) R_t = 2,13 min.; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 2,38 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico



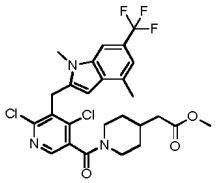
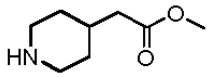
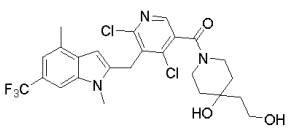
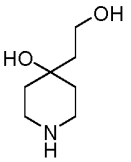
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (88 mg, 100%) se preparó a partir de metil 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (92 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,70 min.; MS *m/z:* 417 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Etapa 6: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona

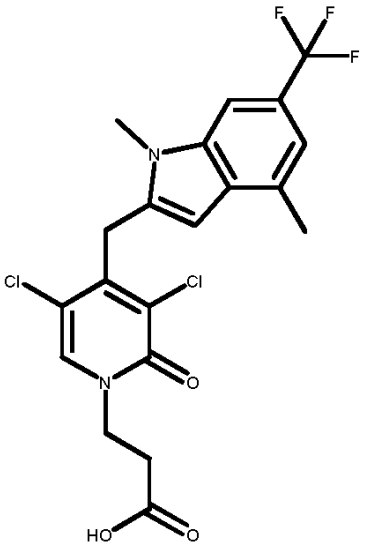


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona (81 mg, 78%) se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)meti)nicotínico (85 mg, 0,20 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,78 min.; MS *m/z:* 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,51 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70(m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Tabla BH. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil) nicotínico (Ejemplo BH, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

Ejemplo	**Producto**	**Amina**	**R_t min (Método j)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
BH-1			1,92	556
BH-2			1,60 (Método i)	544

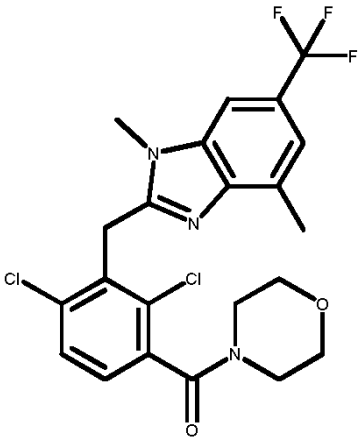
Ejemplo BI: ácido 3-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico



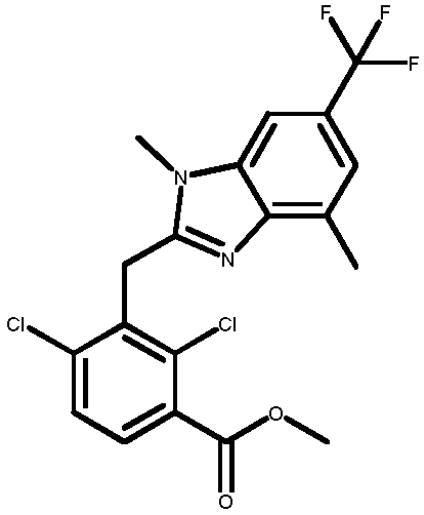
A una suspensión de 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-ol (Ejemplo AL, Etapa 1) (50 mg, 0,128 mmol) en DMF (700 µL) se añadió hidruro de sodio (4,62 mg, 0,193 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió beta-propiolactona (12,12 µL, 0,193 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por LCMS preparativa para dar ácido 3-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico (7 mg, 12%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método g) R_t = 1,68 min.; MS *m/z:* 461 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,17 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,41 ppm (s, 3H)

Ejemplo BJ: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

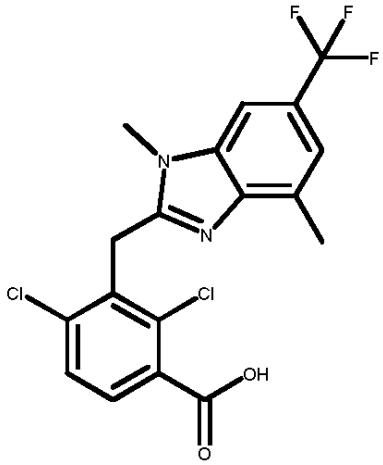


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato



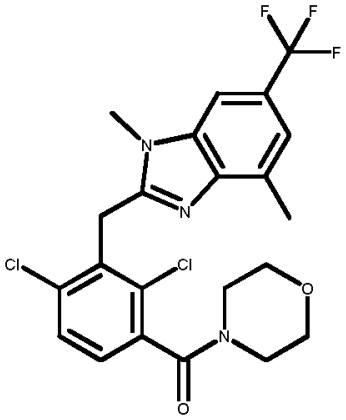
Una mezcla de *N*-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (Preparación #21) (100 mg, 0,490 mmol), ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación #2) (129 mg, 0,490 mmol), HATU (186 mg, 0,490 mmol) y 4-metilmorfolina (216 µL, 1,959 mmol) se calentó a 100 °C bajo agitación rápida durante 18 horas. Se añadió ácido acético (245 µl) y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato (199 mg, 94%) como un sólido de color beige. LC/ MS (Método k) R_t = 2,98 min.; MS *m/z:* 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico



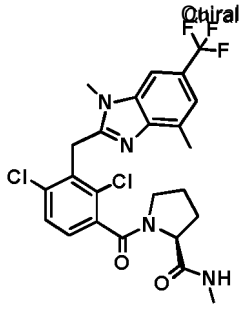
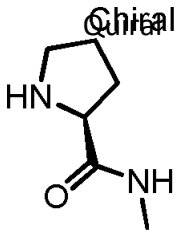
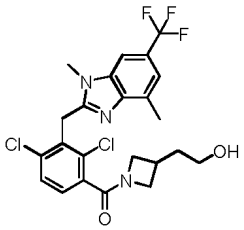
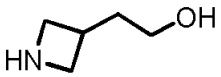
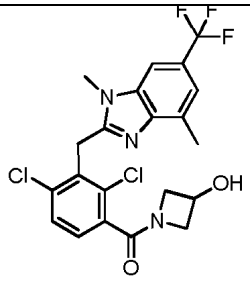
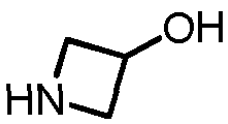
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (7,4 g, 98%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato (7,81 g, 18,16 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,41 min.; MS *m/z:* 417 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,67 (ancho, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

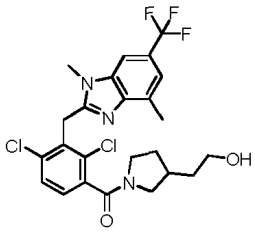
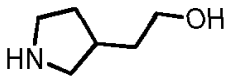
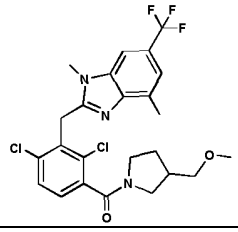
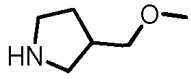
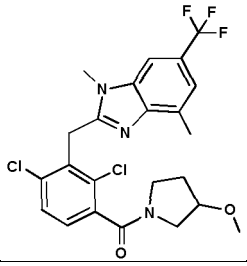
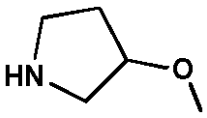
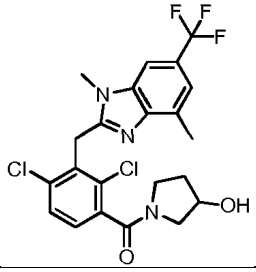
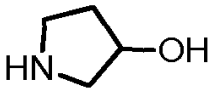
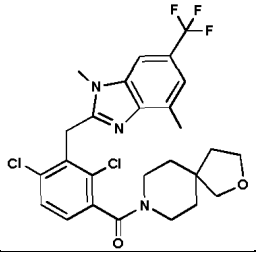
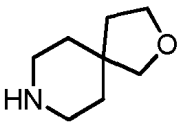
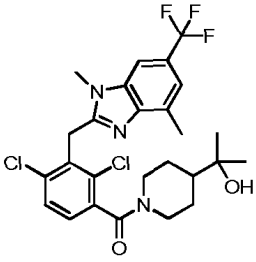
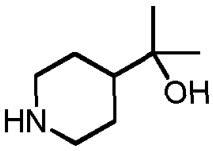
Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)- 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

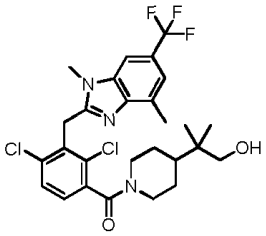
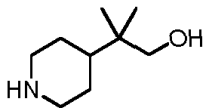
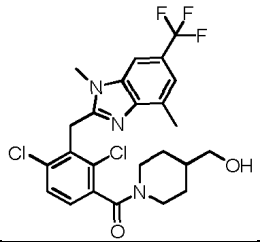
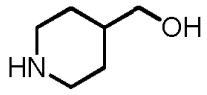
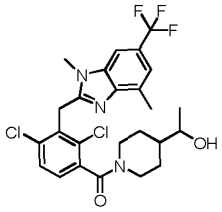
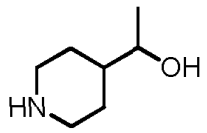
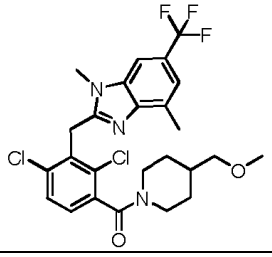
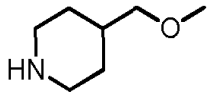
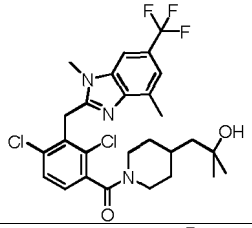
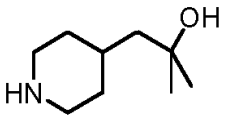
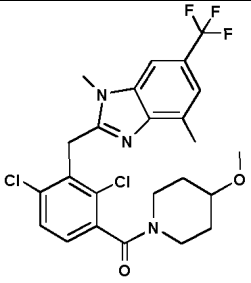
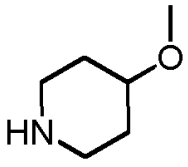


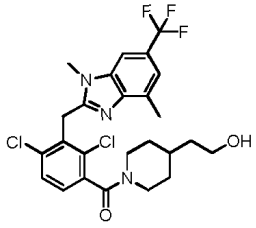
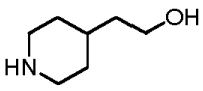
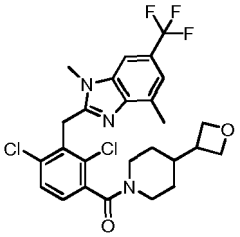
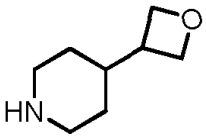
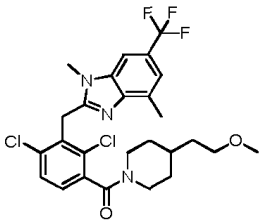
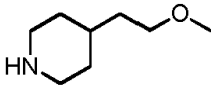
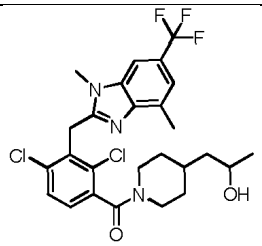
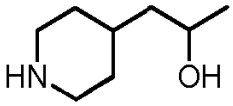
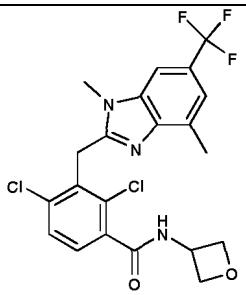
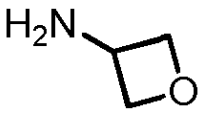
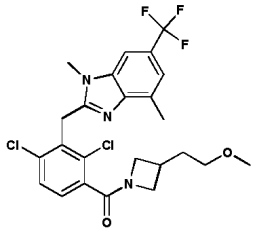
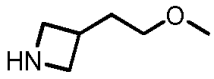
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)- 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (191 mg, 56%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (290 mg, 0,695 mmol) y morfolina (79 mg, 0,90 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,59 min.; MS *m/z:* 486 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,65 (*d*, *J* = 8Hz, 1H), 7,41 (*d*, *J* = 8Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,63 (*d*, *J* = 16Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 16Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

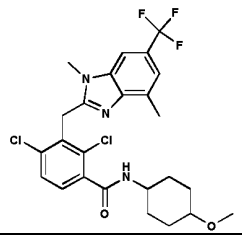
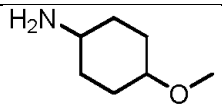
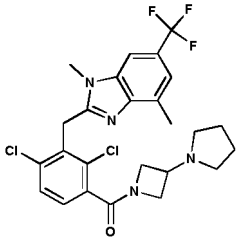
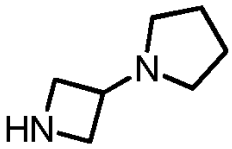
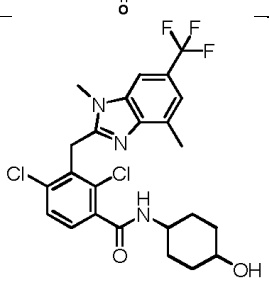
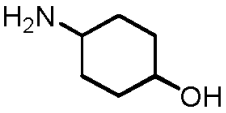
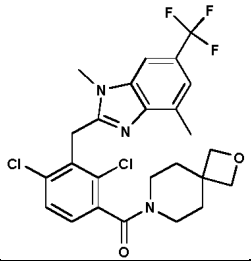
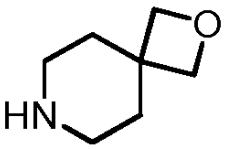
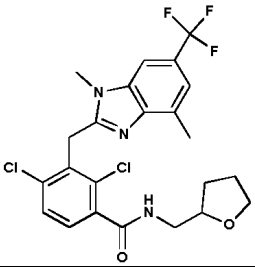
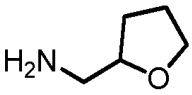
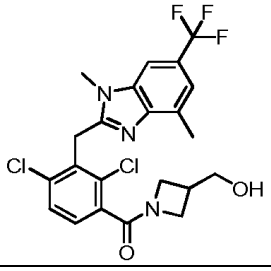
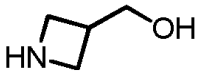
Tabla BJ. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

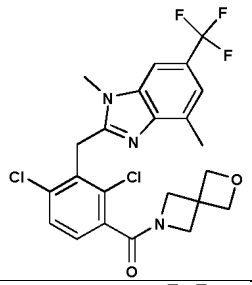
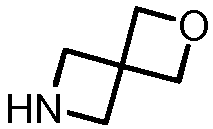
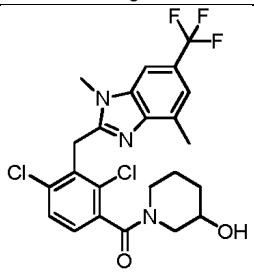
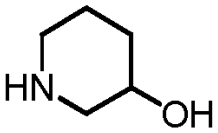
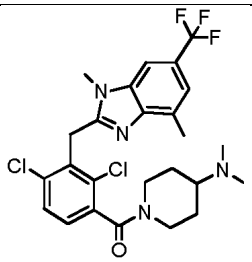
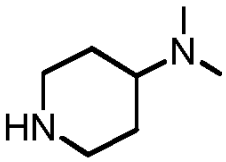
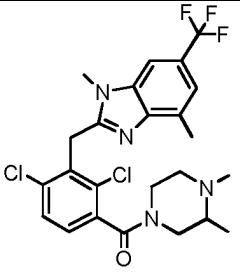
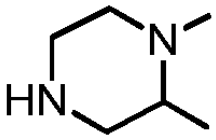
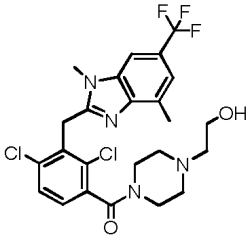
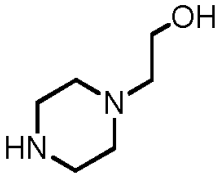
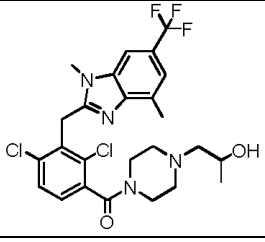
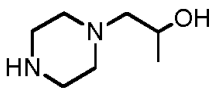
Ejemplo	**Estructura**	**Amina inicial**	**R_t min (Método g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
BJ-1			1,64	527
BJ-2			1,51	500
BJ-3			1,48	472

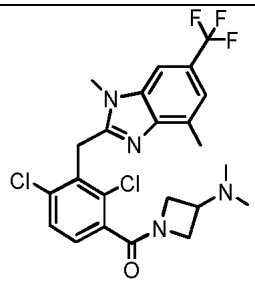
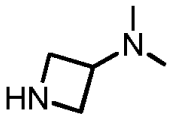
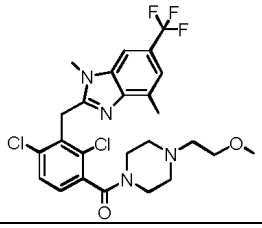
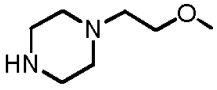
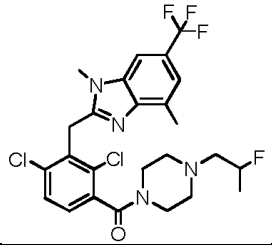
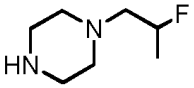
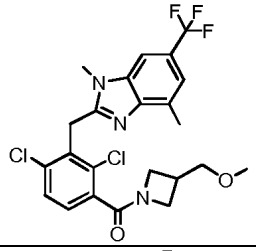
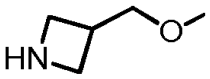
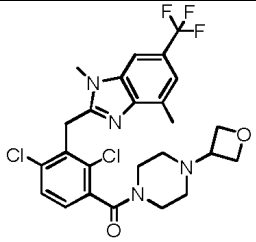
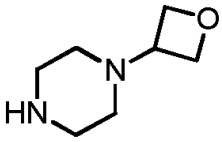
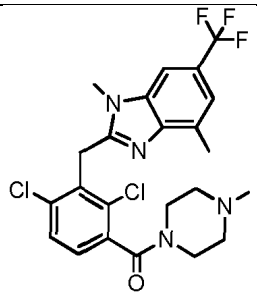
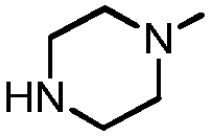
BJ-4			1,58	514
BJ-5			1,74	514
BJ-6			1,68	500
BJ-7			1,48	486
BJ-8			1,73	540
BJ-9			1,68	542

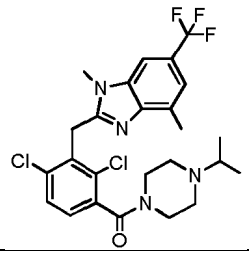
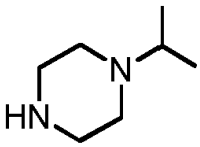
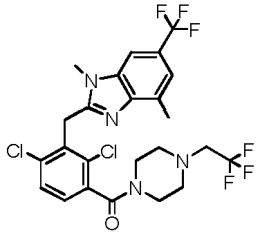
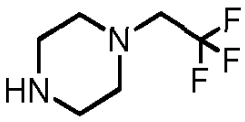
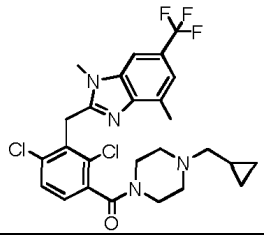
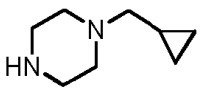
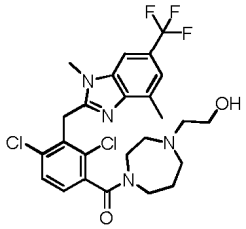
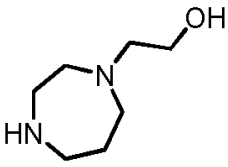
BJ-10			1,75	556
BJ-11			1,57	514
BJ-12			1,63	528
BJ-13			1,81	528
BJ-14			1,75	556
BJ-15			1,74	514

BJ-16			1,61	528
BJ-17			1,69	540
BJ-18			1,86	542
BJ-19			1,68	542
BJ-20			1,55	472
BJ-21			1,73	514

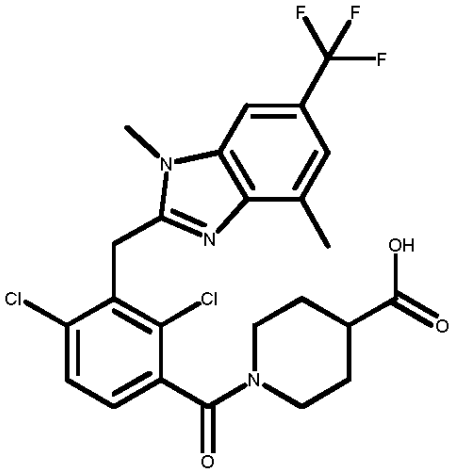
BJ-22			1,74	528
BJ-23			1,13	525
BJ-24			1,55	514
BJ-25			1,65	526
BJ-26			1,67	500
BJ-27			1,48	486

BJ-28			1,56	498
BJ-29			1,58	500
BJ-30			1,12	527
BJ-31			1,13	513
BJ-32			1,11	529
BJ-33			1,13	543

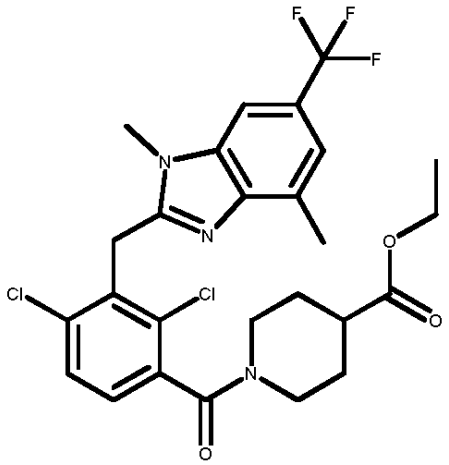
BJ-34			1,11	499
BJ-35			1,17	543
BJ-36			1,36	545
BJ-37			1,68	500
BJ-38			1,46	541
BJ-39			1,11	499

BJ-40			1,15	527
BJ-41			1,88	567
BJ-42			1,18	539
BJ-43			1,11	543

Ejemplo BK: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

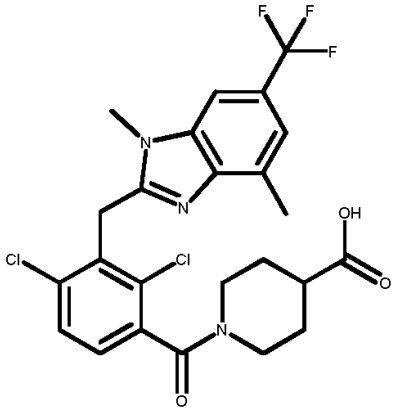


Etapa 1: etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)pipe-ridina-4-carboxilato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (110 mg, 63%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (130 mg, 0,312 mmol) y etil piperidina-4-carboxilato (73,5 mg, 0,467 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,97 min.; MS *m/z:* 556 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,42 y 7,35 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 16Hz, 1H), 4,38 y 4,34 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,16 (m, 3H).

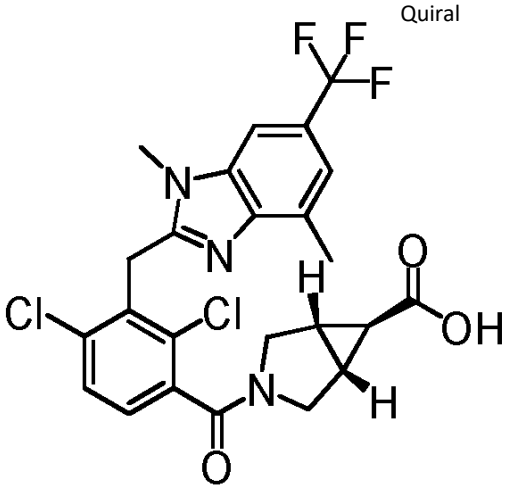
Etapa 2: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico (88 mg, 83%) se preparó a partir de etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (110 mg, 0,198 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,53 min.; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,42 y 7,35 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,65 (dd, *J* = 6Hz, 12Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4,36 y 4,33 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H).

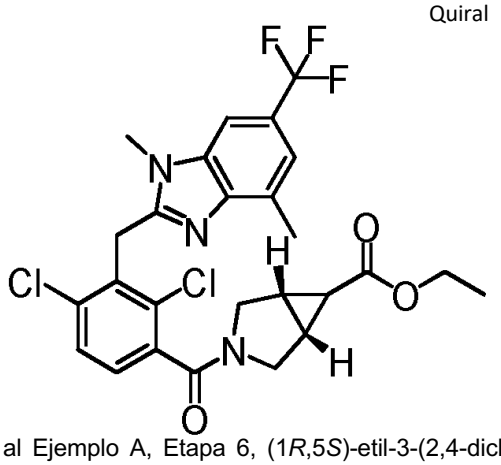
Ejemplo BL: ácido (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico

Quiral



Etapa 1: (1*R*, 5*S*)-etil-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato

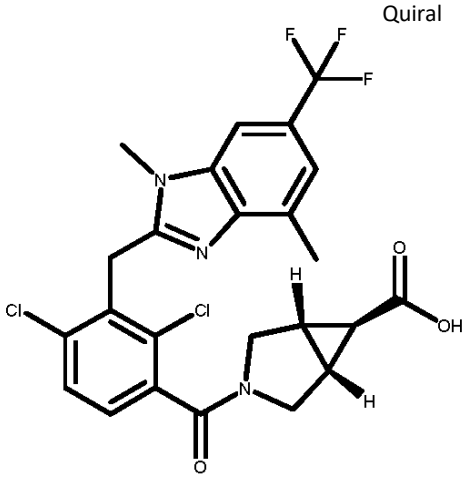
Quiral



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (1*R*,5*S*)-etil-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato (110 mg, 52%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (160 mg, 0,384 mmol) y clorhidrato de (1*R*,5*S*)-etil 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato (89 mg, 0,464 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,77 min.; MS *m/z:* 554 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,15 (m, 3H).

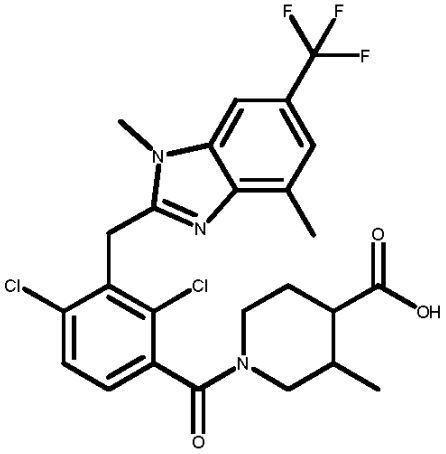
Etapa 2: ácido (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico

Quiral



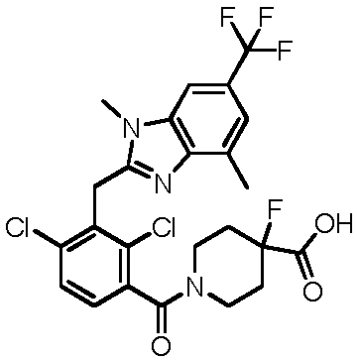
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5 ácido (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico (74 mg, 62%) se preparó a partir de etil (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato (122 mg, 0,220 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,50 min.; MS *m*/*z:* 526 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).

Ejemplo BM: ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)bencimidazol-2-il]metil]benzoil]-3-metil-piperidina-4-carboxílico



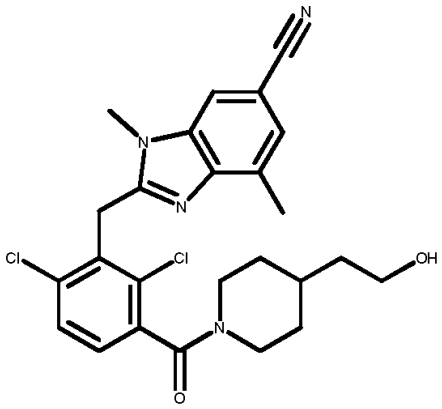
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6 y 5, ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)bencimidazol-2-il]metil]benzoil]-3-metil-piperidina-4-carboxílico se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (60 mg, 0,144 mmol) y clorhidrato de metil 3-metilpiperidina-4-carboxilato (0,216 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,61 min.; MS *m*/*z:* 542 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,26 (ancho, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,38 y 4,23 (m, 1H), 3,97 (m, 3H), 3,28-2,95 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 2,29 y 2,10 (m, 1H), 1,75-1,48 (m, 2H), 0,89 and 0,74 (m, 3H).

Ejemplo BM-1: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-4-fluoropipe-ridina-4-carboxílico

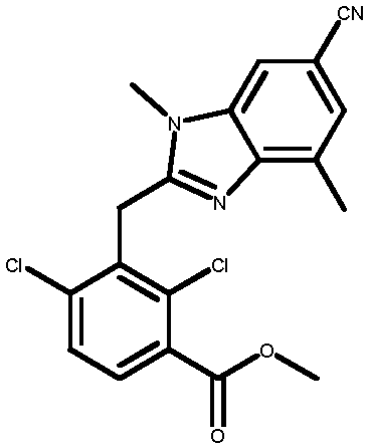


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6 y 5, ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (91 mg, 99%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (95 mg, 0,166 mmol) y clorhidrato de etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato (76 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,92 min.; MS *m*/*z:* 545 $[M+H]^+$.
^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,54 y 7,44 (d, J=, 8Hz 1H), 7,06 (s, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,48 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,37 y 2,36 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H)

Ejemplo BN: 2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hydroxietil)piperidina-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo

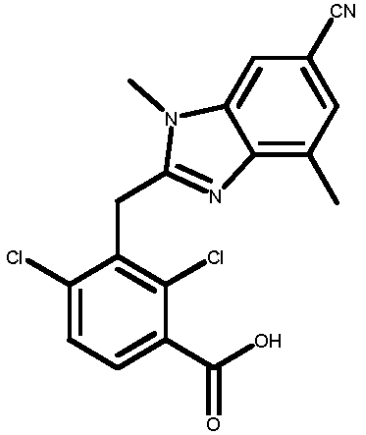


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato



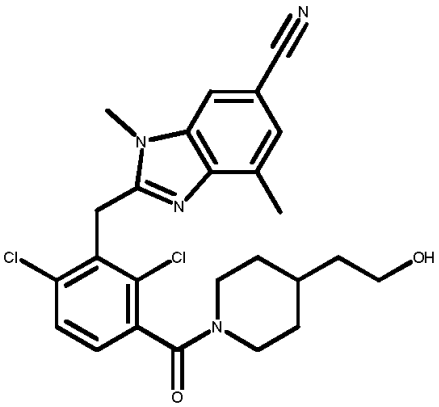
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato (1,65 g, 44%) se preparó a partir de 4-amino-3-metil-5-(metilamino)benzonitrilo (Preparación #22) (1,55 g, 9,62 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación #2) (2,53 g, 9,62 mmol). LC/MS (Método k) R_t = 2,69 min.; MS *m*/*z*: 388 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico



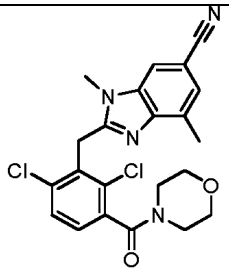
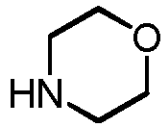
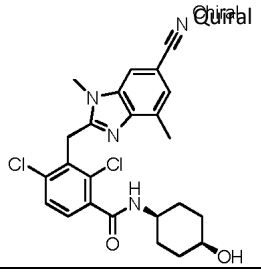
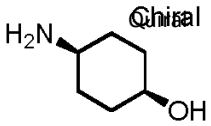
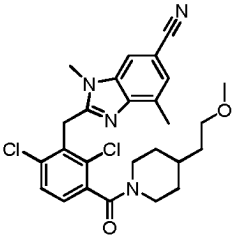
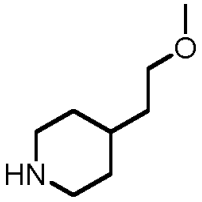
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (1,7 g, 87%) se preparó a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato (2,028 g, 5,22 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 2,04 min.; MS *m*/*z:* 374 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 13,63 (ancho, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

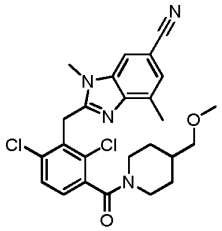
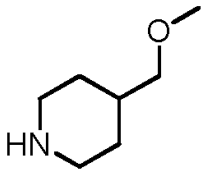
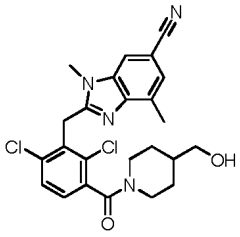
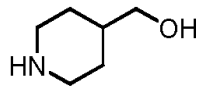
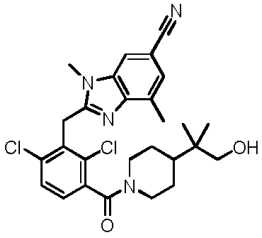
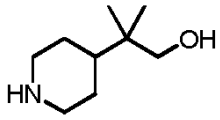
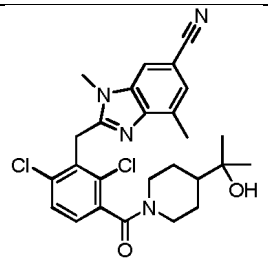
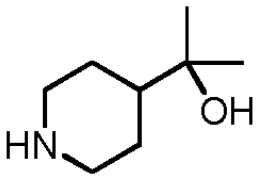
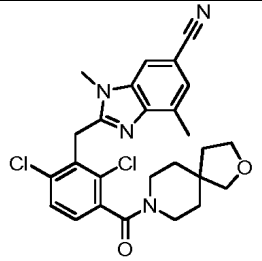
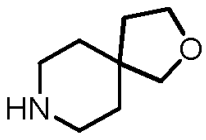
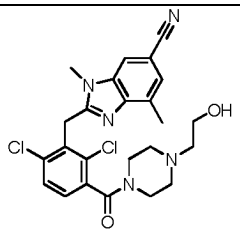
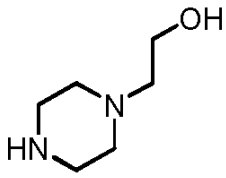
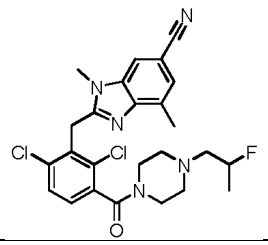
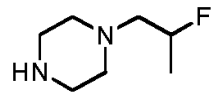
Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo:

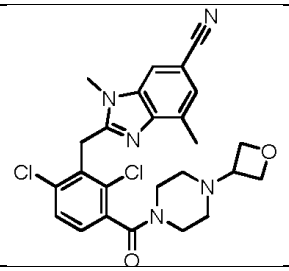
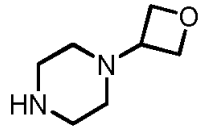
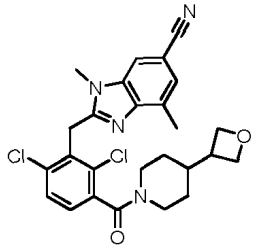
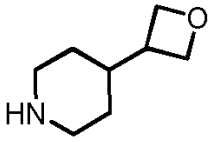
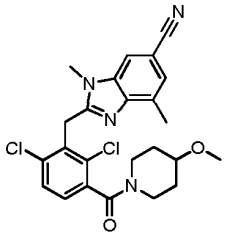
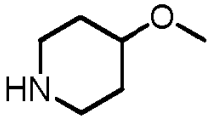
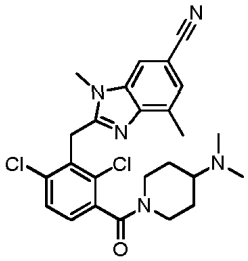
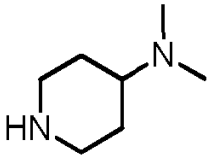
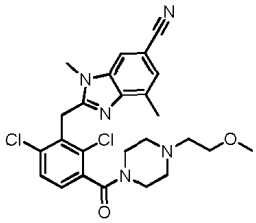
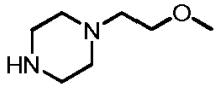
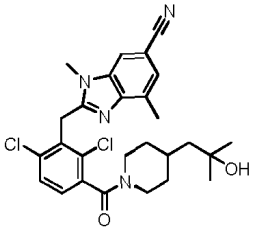
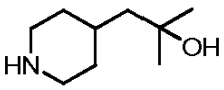
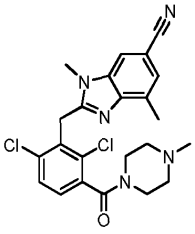
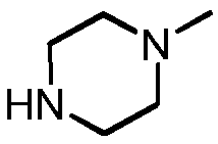


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, 2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (55 mg, 65%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (65 mg, 0,174 mmol) y 4-piperidinaetanol (0,26 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,04 min.; MS *m*/*z*: 485 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8,02 (s, 1H), 7,61 y 7,60 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 7,40 y 7,32 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,66 y 6,64 (d, J=17,1, 1H), 4,56 (d, J=17,1, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,42 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)

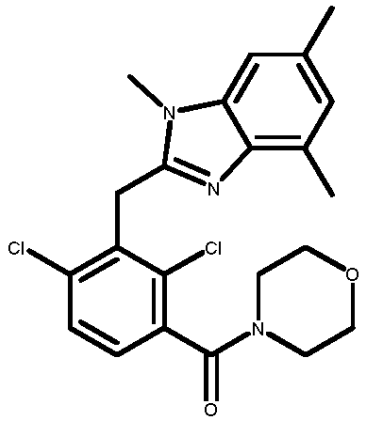
Tabla BN. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BN, Etapa 2) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

Ejemplo	**Estructura**	**Amina inicial**	**R_t min (Método g)**	***m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$**
BN-1			1,33	443
BN-2			1,18	471
BN-3			1,61	499

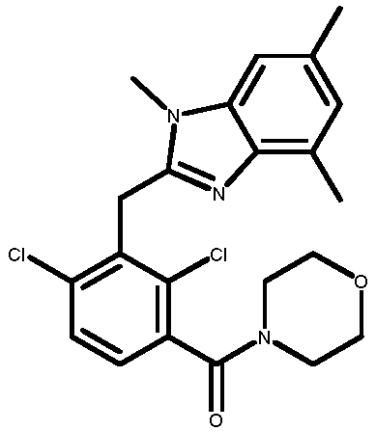
BN-4			1,55	485
BN-5			1,30	471
BN-6			1,51	513
BN-7			1,42	499
BN-8			1,47	497
BN-9			0,90	486
BN-10			1,09	502

BN-11			1,18	498
BN-12			1,43	497
BN-13			1,47	471
BN-14			0,92	484
BN-15			0,95	500
BN-16			1,51	513
BN-17			0,90	456

Ejemplo BO: (2,4-dicloro-3-((1,4,6-trimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

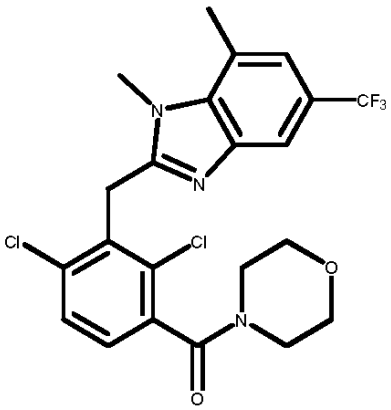


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-((1,4,6-trimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

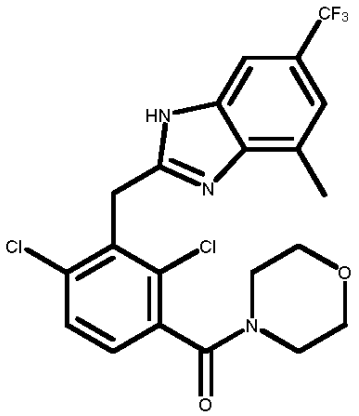


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, (2,4-dicloro-3-((1,4,6-trimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (17 mg, 12%) se preparó a partir de *N*1,3,5-trimetilbenceno-1,2-diamina (Preparación #23) (50 mg, 0,333 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)acético (Preparación #8) (100 mg, 0,314 mmol).
LC/MS (Método g) R_t = 1,05 min.; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 15Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 15Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo BP: (2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

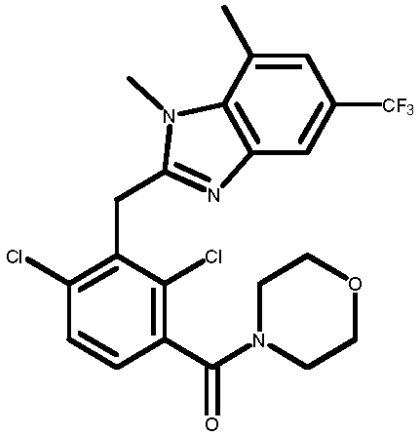


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



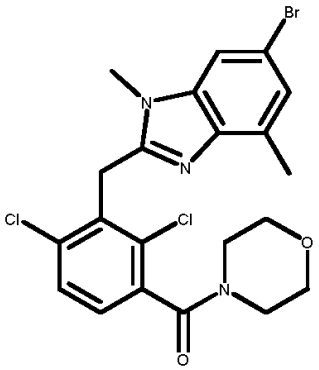
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (70 mg, 11%) se preparó a partir de 3-metil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (Preparación #23, Etapa 4) (251 mg, 1,320 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)acético (Preparación #8) (420 mg, 1,320 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 2,32 min.; MS *m*/*z*: 472 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 12,92 and 12,62 (ancho, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,24 y 7,16 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,56 y 2,50 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

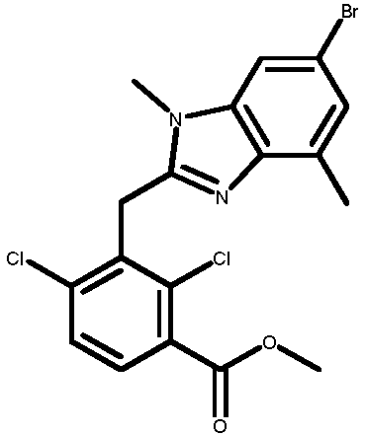


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (8 mg, 11%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (70 mg, 0,148 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,54 min.; MS *m*/*z:* 486 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ. 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,81 (s, 3H).

Ejemplo BQ: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona

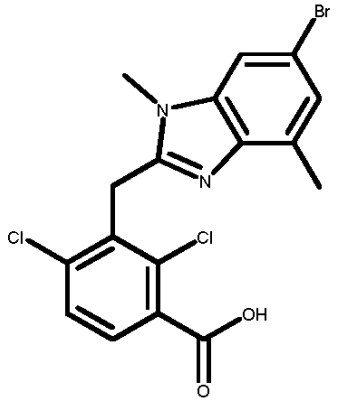


Etapa 1: metil 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato



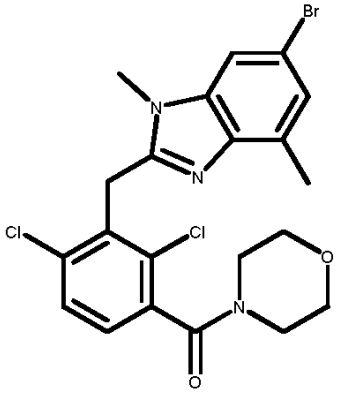
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, metil 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (451 mg, 42%) se preparó a partir de 5-bromo-*N*-1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (Preparación #24) (440 mg, 2,046 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil) fenil)acético (Preparación #2) (538 mg, 2,046 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,89 min.; MS *m/z:* 441 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



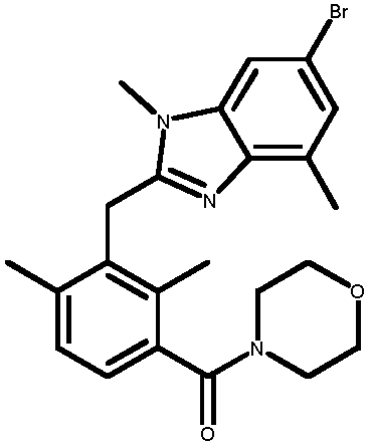
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (248 mg, 57%) se preparó a partir de 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (445 mg, 1,006 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 2,16 min.; MS *m/z:* 427 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7,72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Etapa3: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona:

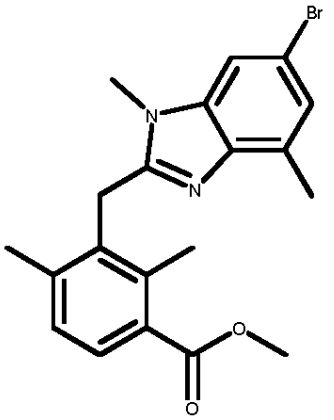


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (223 mg, 78%) se preparó a partir de ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (245 mg, 0,572 mmol) y morfolina (64,8 mg, 0,744 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,53 min.; MS *m/z:* 496 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7,63 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 15Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 15Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo BR: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona

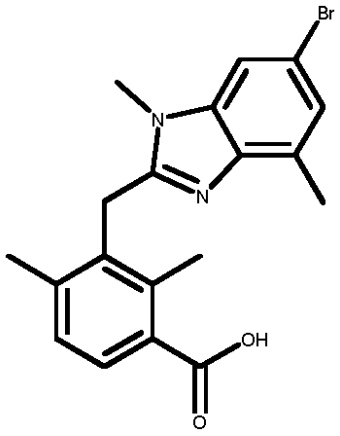


Etapa 1: metil 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoato



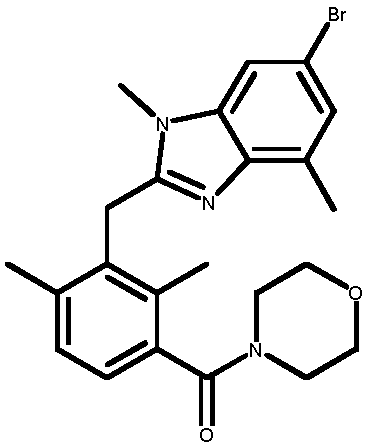
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, metil 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoato (620 mg, 70%) se preparó a partir de ácido 2-(3-(metoxicarbonil)-2,6-dimetilfenil)acético (Preparación #9) (500 mg, 2,250 mmol) y 5-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (Preparación #24) (484 mg, 2,250 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 2,62 min.; MS *m/z:* 401 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,61 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoico



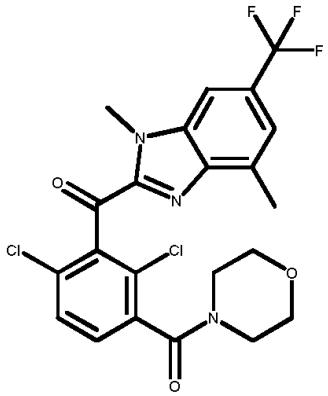
Usando un procedimiento similar al Ejemplo E, Etapa 1, ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoico (580 mg, 94%) se preparó a partir de metil 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoato 620 mg, 1,545 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 2,09 min.; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,72 (ancho, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Etapa 3: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona:



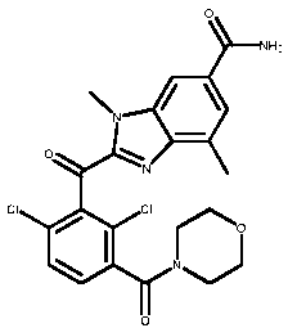
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (580 mg, 97%) se preparó a partir de ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoico (465 mg, 1,201 mmol) y morfolina (157 mg, 1,80 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,99 min.; MS *m/z:* 456 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,61 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo BS: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona



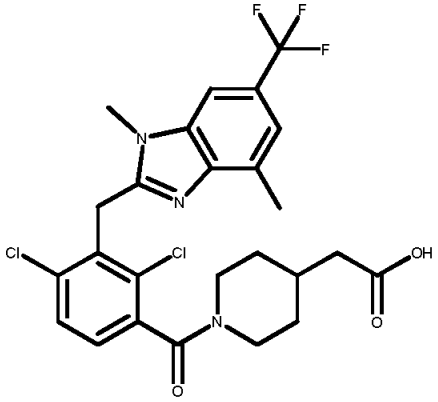
A una solución de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo BJ, Etapa 3) (35 mg, 0,072 mmol) en dioxano (500 µL) se añadió dióxido de manganeso (67 mg, 0,771 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 24 horas. Se añadió dióxido de manganeso (55 mg, 0,633 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 24 horas. Se añadió dióxido de manganeso (55 mg, 0,633 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas. Se añadió dióxido de manganeso (55 mg, 0,633 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por LCMS preparativa para dar (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (20 mg, 55%). LC/MS (Método g) R_t = 1,77 min.; MS *m/z:* 500 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo BT: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamida

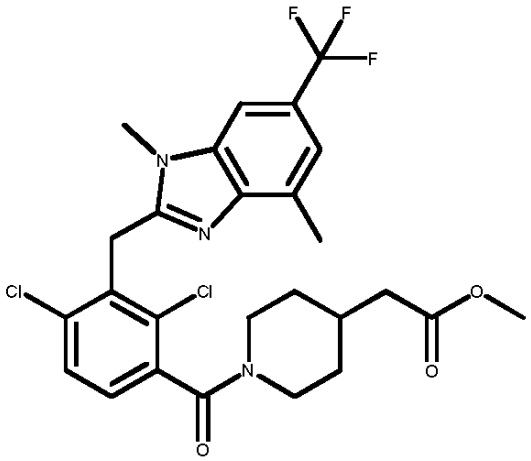


Usando un procedimiento similar al Ejemplo BS, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamida (15 mg, 18%) se preparó a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Tabla BN, Ejemplo BN-1) (180 mg, 0,406 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,12 min.; MS *m*/*z*: 475 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 8,06 (ancho, 1H), 7,75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,46 (ancho, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo BU: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

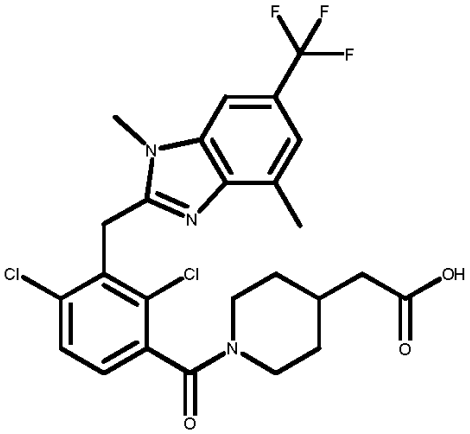


Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



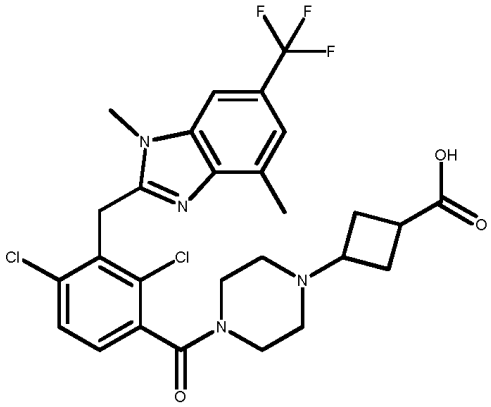
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (163 mg, 100%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (120 mg, 0,288 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (67 mg, 0,345 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,37 min.; MS *m*/*z:* 556 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,40 y 7,33 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,98 y 3,97 (s, 3H), 3,59 y 3,56 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperid-in-4-il)acético

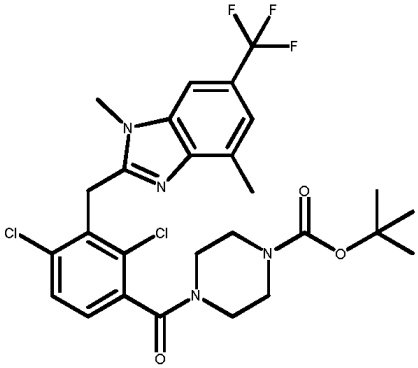


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (130 mg, 81%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (163 mg, 0,0,293 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,56 min.; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,40 y 7,33 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,65(m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,98 y 3,97 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,62(m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Ejemplo BV: ácido 3-[4-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)bencimidazol-2-il]metil]benzoil]piperazin-1-il]ciclobutanocarboxílico

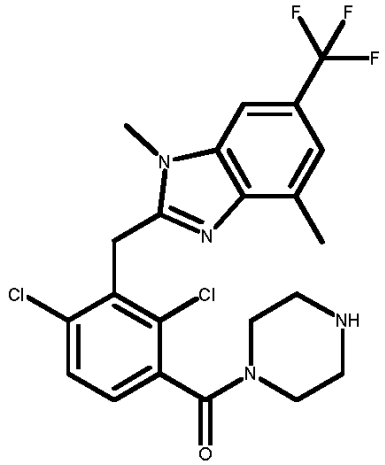


Etapa 1: terc-butil 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazina-1-carboxilato



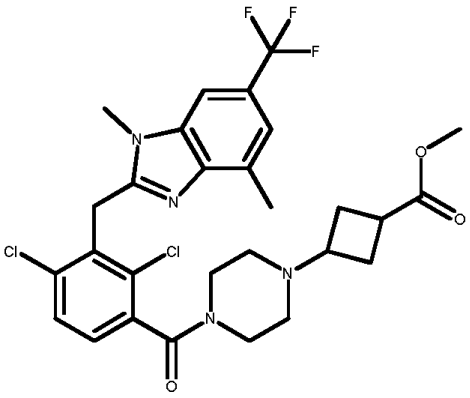
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, *terc*- butil 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazina-1-carboxilato (480 mg, 100%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (300 mg, 0,719 mmol) y terc-butil piperazina-1-carboxilato (201 mg, 1,079 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,11 min.; MS *m*/*z*: 585 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona



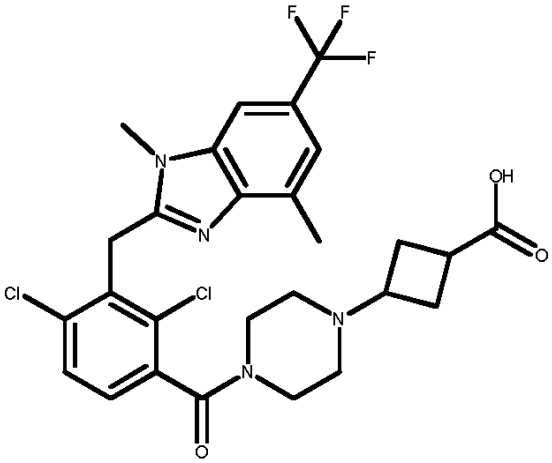
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo O, Etapa 2, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (340 mg, 98%) se preparó a partir de terc-butil 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazine-1-carboxilato (420 mg, 0,717 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,46 min.; MS *m/z:* 485 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,6770 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 3: metil 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato



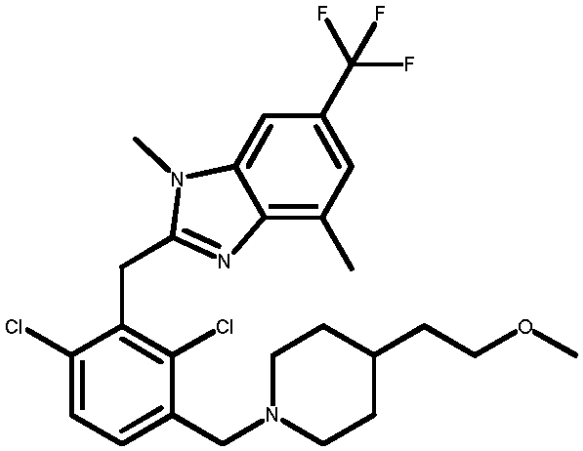
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo O, Etapa 3, metil 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato (105 mg, 65%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (130 mg, 0,268 mmol) y metil 3-oxociclobutanocarboxilato (85,8mg, 0,67 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,89 min.; MS *m/z*: 597 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,20 (m, 6H), 1,93 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 3-[4-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)bencimidazol-2-il]metil]benzoil]piperazin-1-il]ciclobutanocarboxílico

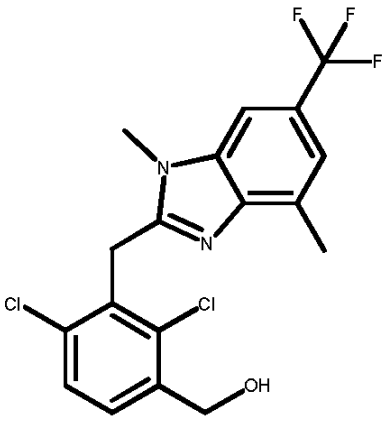


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 3-[4-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)bencimidazol-2-il]metil]benzoil]piperazin-1-il]ciclobutanocarboxílico (65 mg, 63%) se preparó a partir de metil 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato (105 mg, 0,176 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,16 min.; MS *m*/*z*: 583 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,): δ 7,82 (s, 1H), 7,61 (d, *J* =8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* =8,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,65 (d, *J* =16 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,81 (m, 2H)

Ejemplo BW: 2-[[2,6-dicloro-3-[[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]metil]fenil]metil]-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)bencimidazol



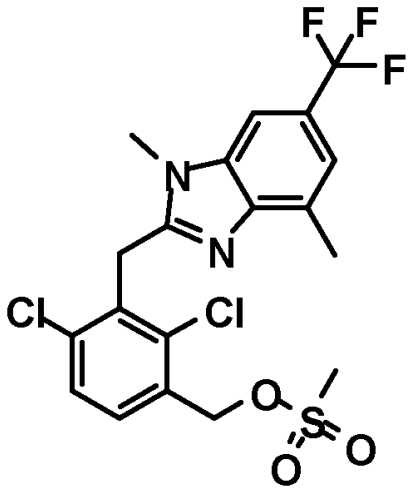
Etapa 1: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)metanol



A una solución de metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato (Ejemplo BJ, Etapa 1) (2,45 g, 5,68 mmol) en THF (100 mL) se añadió en porciones borohidruro de litio (0,371 g, 17,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más borohidruro de litio (0,185 g, 8,5 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente mediante la adición de una solución acuosa de HCl 1N. Se obtuvo un precipitado blanco. El THF se concentró y el precipitado se filtró, se lavó con

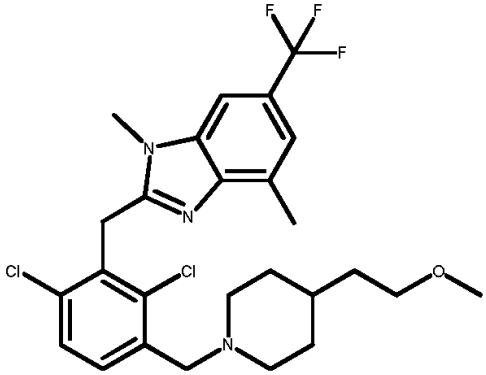
agua y se secó bajo vacío para dar (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)metanol (1,83 g, 80%) como un polvo blanco.
LC/MS (Método h) R_t = 2,66 min.; MS *m*/*z*: 403 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,54 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,53-4,60 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencil metanosulfonato



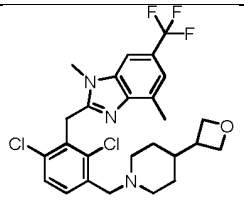
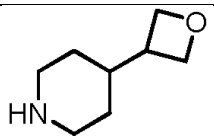
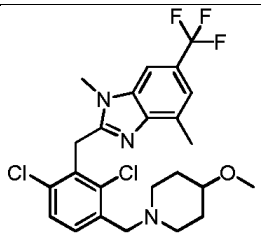
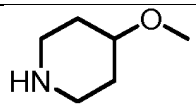
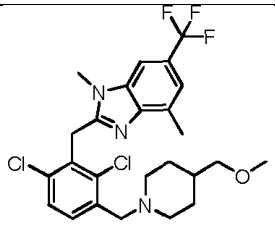
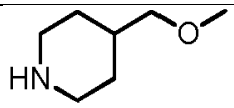
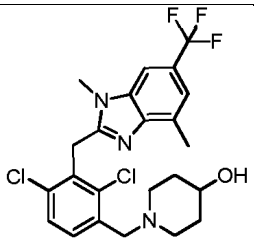
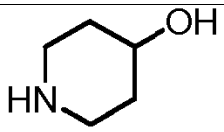
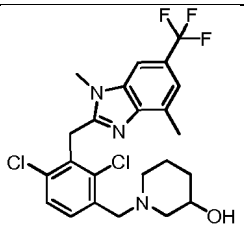
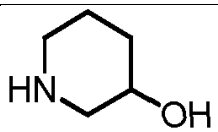
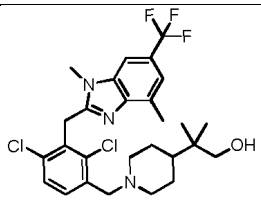
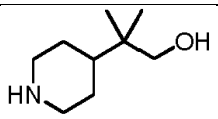
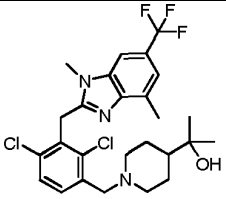
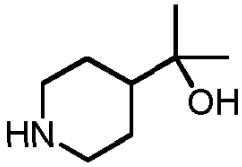
A una suspensión de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)metanol (1,820 g, 4,51 mmol) en DCM (150 mL) se añadió trietilamina (0,913 g, 9,03 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,776 g, 6,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa de HCl 1N. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencil metanosulfonato (2,1 g, 97%) como un polvo blanco. LC/MS (Método h) R_t = 2,92 min.; MS *m*/*z:* 481 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,40 ppm (s, 3H).

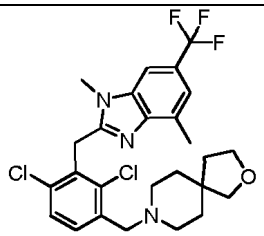
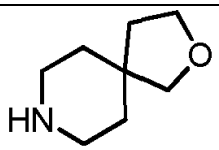
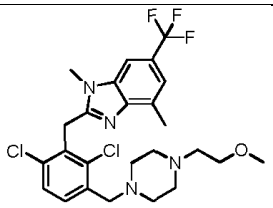
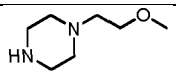
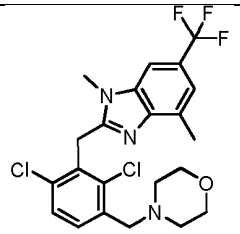
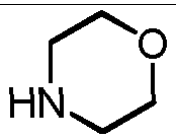
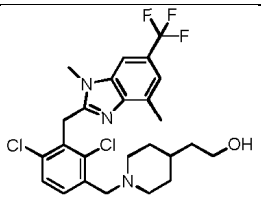
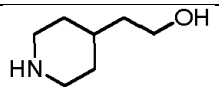
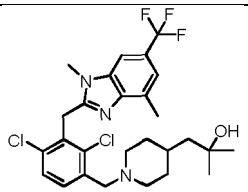
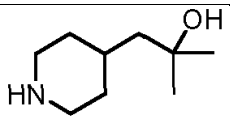
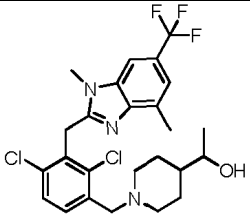
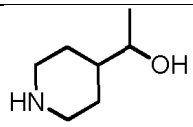
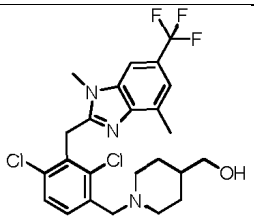
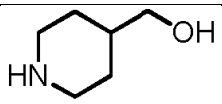
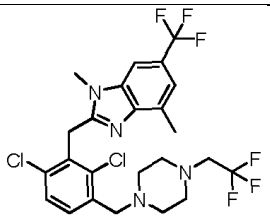
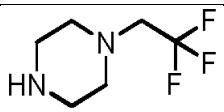
Etapa 3: 2-[[2,6-dicloro-3-[[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]metil]fenil]metil]-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)bencimidazol

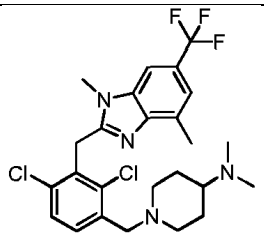
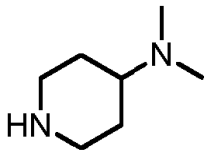
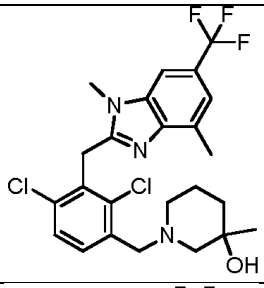
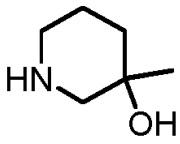
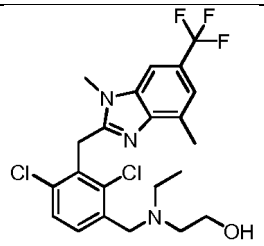
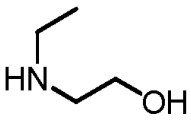


A una solución de clorhidrato de 4-(2-metoxietil)piperidina (52 mg, 0,29 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol) y 2,4-dicloro-3-((1, 4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencil metanosulfonato (70 mg, 0,145 mmol) en solución en DMF (1,5 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó por filtración a través de una membrana hidrófoba y se concentró. El residuo se purificó por LCMS preparativa para dar 2-[[2,6-dicloro-3-[[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]metil]fenil]metil]-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)bencimidazol (52 mg, 68%). LC/MS (HPLC) R_t = 1,24 min.; MS *m*/*z:* 528 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,32 (t, *J*= 6Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,10 (m, 2H)

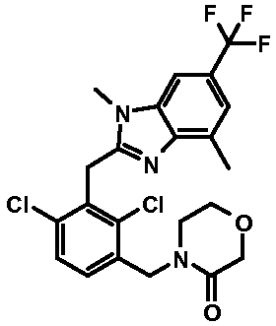
Tabla BW. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencil metanosulfonato usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

Ejemplo	**Estructura**	**Amina inicial**	**R_t min (Método g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
BW-1			1,18	526
BW-2			1,20	500
BW-3			1,22	514
BW-4			1,12	486
BW-5			1,14	486
BW-6			1,23	542
BW-7			1,19	528

BW-8			1,19	526
BW-9			1,23	529
BW-10			1,28	472
BW-11			1,15	514
BW-12			1,22	542
BW-13			1,16	514
BW-14			1,14	500
BW-15			1,45	553

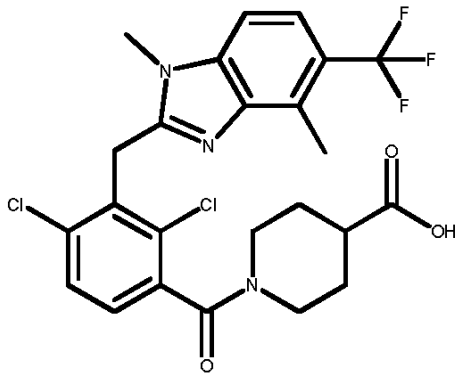
BW-16			0,97	513
BW-17			1,18	500
BW-18			1,14	474

Ejemplo 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencil)morfolin-3-ona

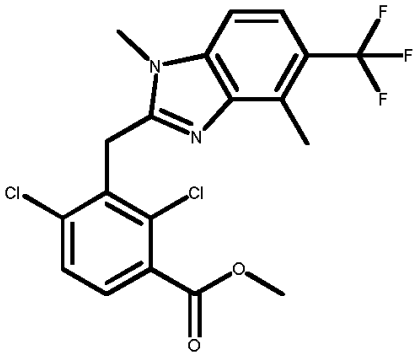


A una solución de morfolin-3-ona (42,0 mg, 0,416 mmol) en DMF (3 mL) se añadió hidruro de sodio (19,11 mg, 0,478 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencil metanosulfonato (Ejemplo BW, Etapa 2) (100 mg, 0,208 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se añadió agua y EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 40-70% en ciclohexano) para dar 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencil)morfolin-3-ona (20 mg, 19%) como un sólido de color blanco. LC/MS (HPLC) R_t = 1,62 min.; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo BY: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

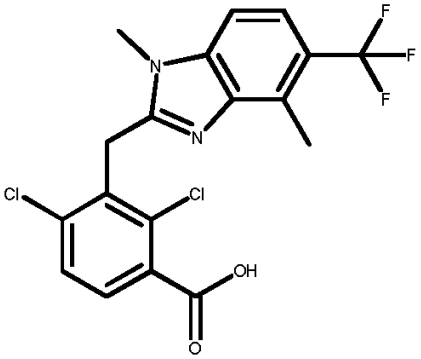


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato



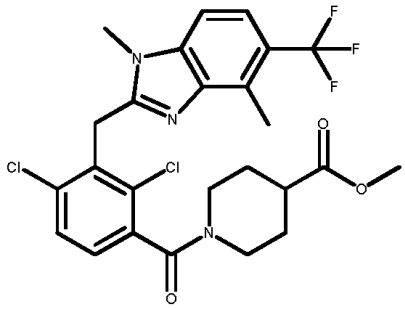
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato (1,2 g, 61%) se preparó a partir de *N*1,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (Preparación #30) (880 mg, 4,31 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación #2) (1,13 g, 4,31 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,50 min.; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,6 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico



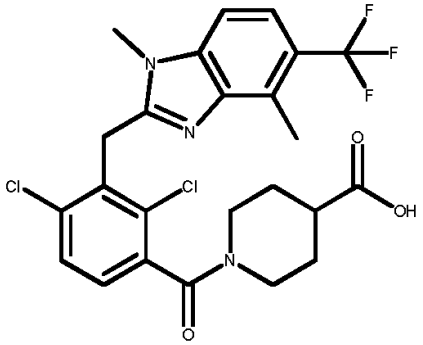
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (1,09 g, 98%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato (1,1 g, 2,55 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,08 min.; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,63 (ancho, 1H), 7,73 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=9 Hz, 1H),7,50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 3: metil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato



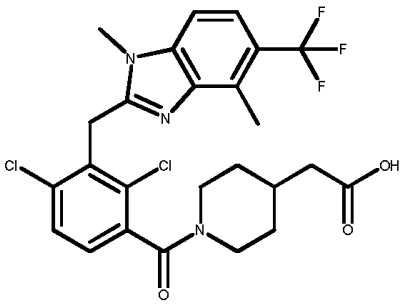
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (255 mg, 70%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (200 mg, 0,479 mmol) y clorhidrato de metil piperidina-4-carboxilato (103 mg, 0,575 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,34 min.; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,43 y 7,35 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,62 y 3,57 (s, 3H), 3,30 (m., 1H), 3,10 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,38-1,66 (m, 2H)

Etapa 4: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

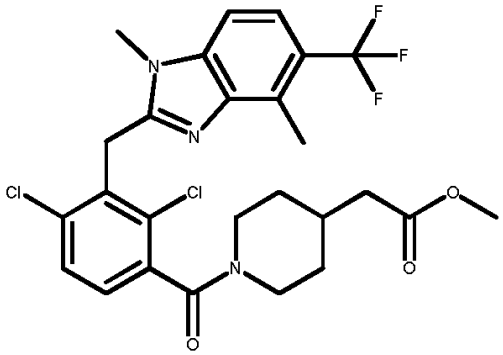


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico (80 mg, 32%) se preparó a partir de metil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (254 mg, 0,468 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,55 min.; MS *m*/*z*: 528 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,31 (ancho, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,42 y 7,35 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo BZ: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

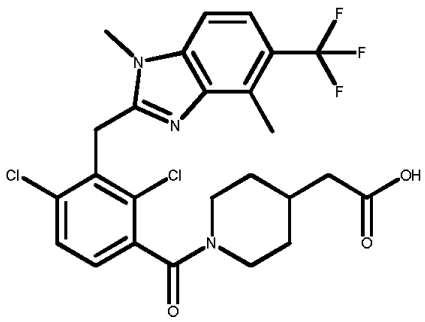


Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



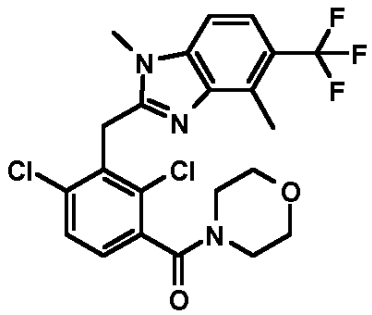
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (275 mg, 100%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BY, Etapa 2) (200 mg, 0,479 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (111 mg, 0,57 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,39 min.; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,61 (m, 1H), 7,55 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,40 y 7,33 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,59 y 3,55 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperid-in-4-il)acético



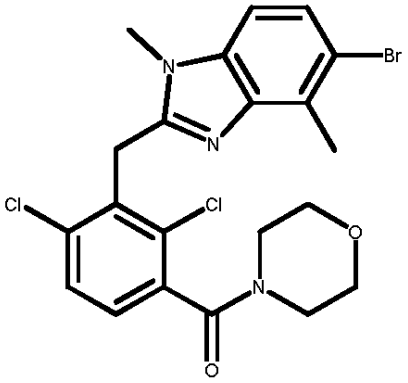
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (210 mg, 76%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (272 mg, 0,46 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,57 min.; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,07 (ancho, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,50(d, *J*=9 Hz, 1H), 7,40 y 7,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,4,62 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,48, 2,47 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,10 (m, 2H).

Ejemplo CA: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

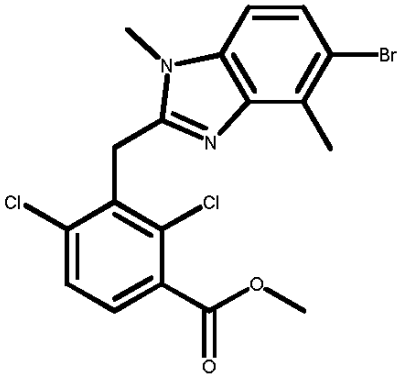


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (90 mg, 76%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BY, Etapa 2) (200 mg, 0,479 mmol) y morfolina (31 mg, 0,360 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,63 min.; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo CB: (3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona

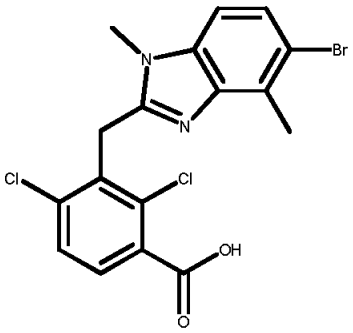


Etapa 1: metil 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato



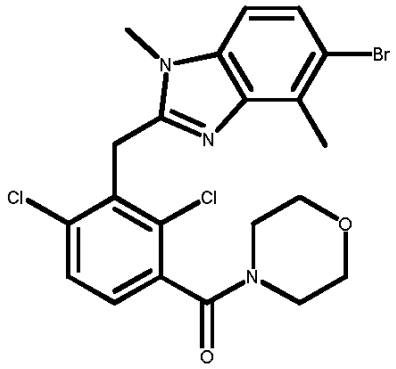
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, metil 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (508 mg, 67%) se preparó a partir de 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (Preparación #31) (350 mg, 1,63 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación #2) (428 mg, 1,63 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,98 min.; MS *m*/*z*: 441 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,75 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



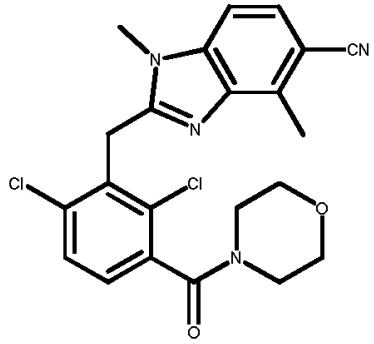
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (450 mg, 93%) se preparó a partir de 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (500 mg, 1,13 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 2,14 min.; MS *m*/*z*: 427 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,71 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 3: (3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona



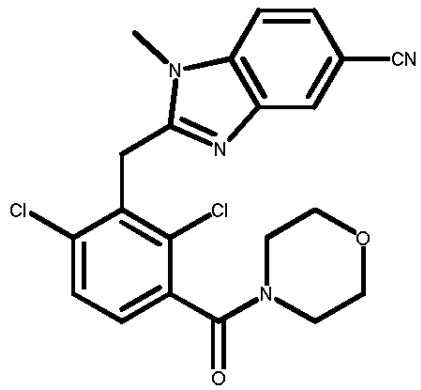
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, (3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (465 mg, 84%) se preparó a partir de ácido 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (436 mg, 4,02 mmol) y morfolina (133 mg, 1,53 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,53 min.; MS *m*/*z*: 496 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 4,63 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,55 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo CC: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

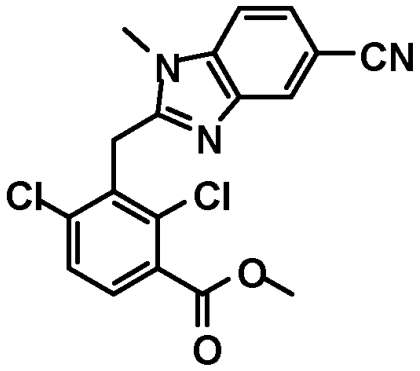


En un vial de microondas se puso (3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (Ejemplo CB, Etapa 3) (140 mg, 0,28 mmol), cianuro de zinc (24,8 mg, 0,211 mmol) $Pd(Ph_3P)_4$ (32,5 mg, 0,028mmol) en DMF (800 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 60 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. Se añadió agua al filtrado. Las capas se separaron y la acuosa se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 50-60% en ciclohexano) para dar 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (30 mg, 23%). LC/MS (Método g) R_t = 1,32 min.; MS *m*/*z*: 443 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo CD: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

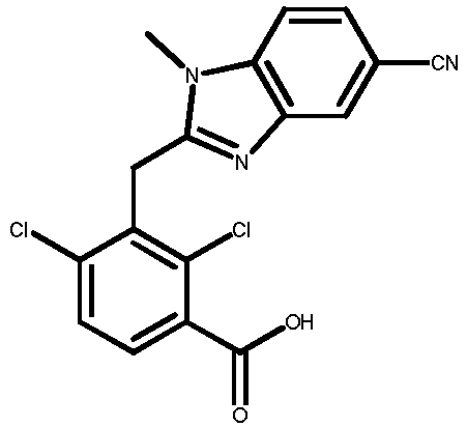


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato



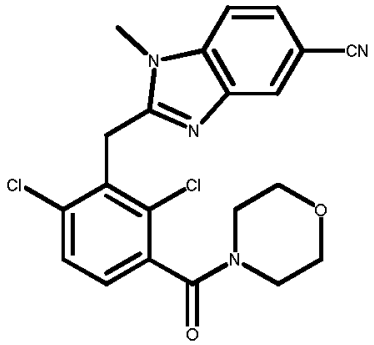
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imi-dazol-2-il)metil)benzoato (460 mg, 82%) se preparó a partir de 3-amino-4-(metilamino)benzonitrilo (WO 2003060078) (220 mg, 1,49 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación #2) (393 mg, 1,49 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,39 min.; MS *m*/*z*: 374 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,04 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=9, 1,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico



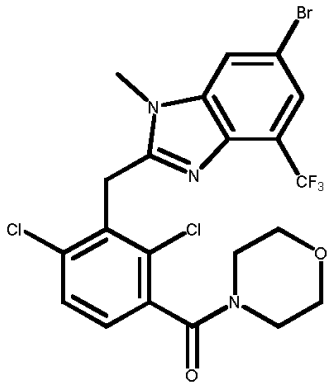
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5 ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil) benzoico (400 mg, 92%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato (450 mg, 1,20 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 1,80 min.; MS *m*/*z*: 360 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,04 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

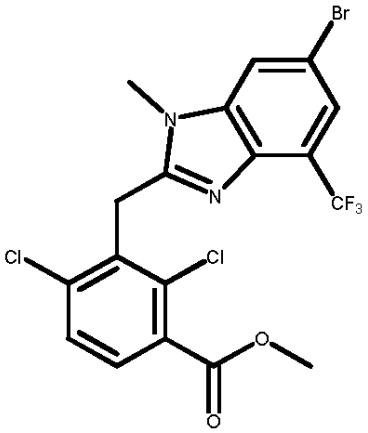


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (178 mg, 38%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoico (387 mg, 1,07 mmol) y morfolina (140 mg, 1,61 mmol). LC/MS (HPLC) R_t = 1,19 min.; MS *m*/*z*: 429 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

Ejemplo CE: (3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona

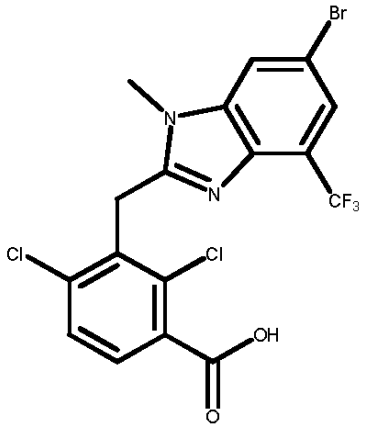


Etapa 1: metil 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato



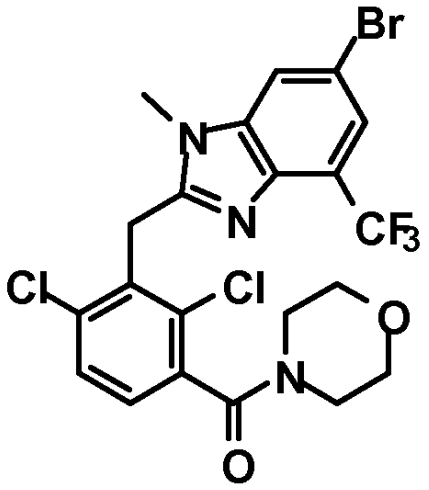
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, metil 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (827 mg) se preparó a partir de 5-bromo-*N*1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (Preparación #32) (450 mg, 1,67 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación #2) (440 mg, 1,67 mmol). Se usó crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método h) R_t = 3,19 min.; MS *m*/*z*: 494 $[M+H]^+$.

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



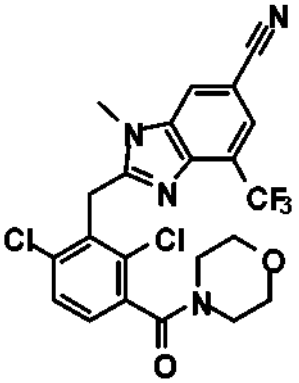
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (487 mg, 88%) se preparó a partir de metil 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (830 mg, 1,67 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,77 min.; MS *m*/*z*: 481 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,24 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

Etapa 3: (3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona



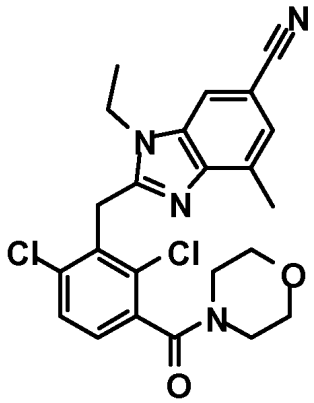
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, (3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (442 mg, 79%) se preparó a partir de ácido 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (478 mg, 0,99 mmol) y morfolina (86 mg, 0,99 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,76 min.; MS *m*/*z*: 550 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,40-3,54 (m, 2H), 3,12 (m, 2H).

Ejemplo CF: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo

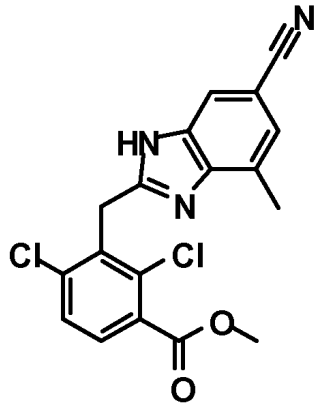


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo CC, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (57 mg, 42%) se preparó a partir de (3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (Ejemplo CE, Etapa 3) (151 mg, 0,0,27 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,50 min.; MS *m*/*z*: 497 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,58 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,12 (m, 2H).

Ejemplo CG: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-etil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-car-bonitrilo

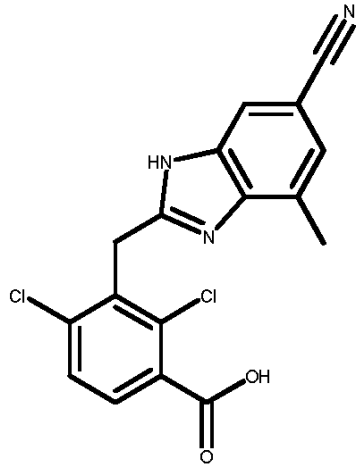


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato



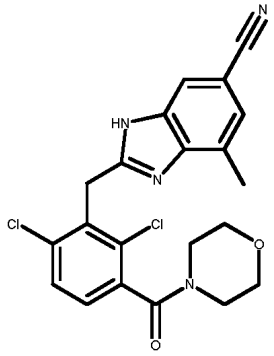
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imi-dazol-2-il)metil)benzoato (1,16 g, 76%) se preparó a partir de 3,4-diamino-5-metilbenzonitrilo (WO2005021510) (600 mg, 4,08 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación #2) (440 mg, 1,67 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,35 min.; MS *m*/*z*: 374 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,07 and 12,78 (ancho, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico



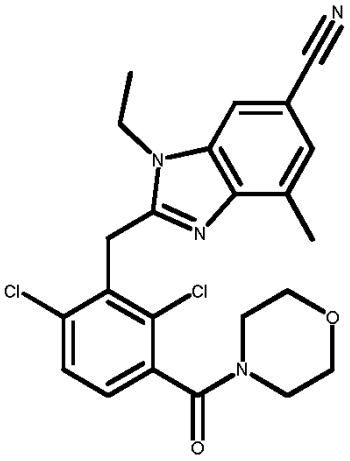
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (462 mg, 76%) se preparó a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato (600 mg, 1,60 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 1,72 min.; MS *m*/*z*: 360 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,85 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,74 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



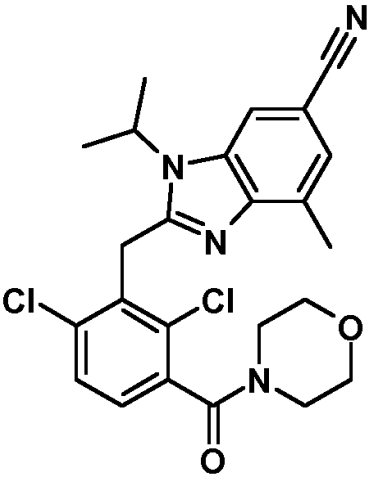
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (129 mg, 71%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (150 mg, 0,416 mmol) y morfolina (43,5 mg, 0,5 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 1,97 min.; MS *m*/*z*: 429 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,04 and 12,76 (s, 1H), 7,85 y 7,76 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,50 y 2,45 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-etil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



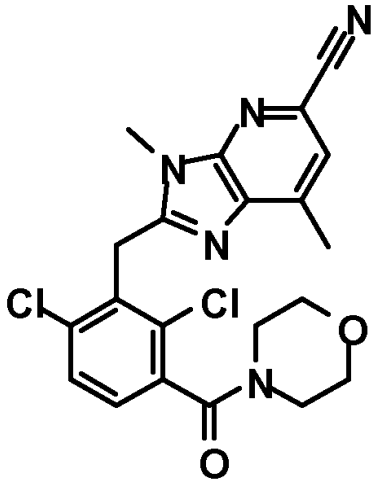
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-etil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (63 mg, 47%) se preparó a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbon-il)bencil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (125 mg, 0,29 mmol) y bromoetano (56 mg, 0,52 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,43 min.; MS *m*/*z*: 457 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,57 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 4,45 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Ejemplo CH: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-isopropil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo

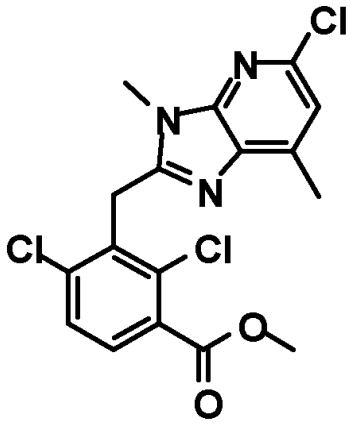


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, Etapa 4, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-isopropil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (20 mg, 14%) se preparó a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbo-nil)bencil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo CG, Etapa 3) (130 mg, 0,30 mmol) y 2-yodopropano (61 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,52 min.; MS *m*/*z*: 471 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,05 (sept, *J*=6,9 Hz, 1H), 4,66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,58 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,64 (d, *J*=6,9 Hz, 6H).

Ejemplo CI: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-car-bonitrilo

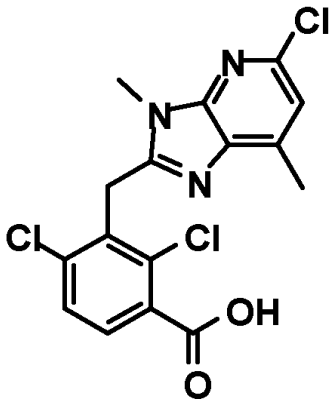


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato



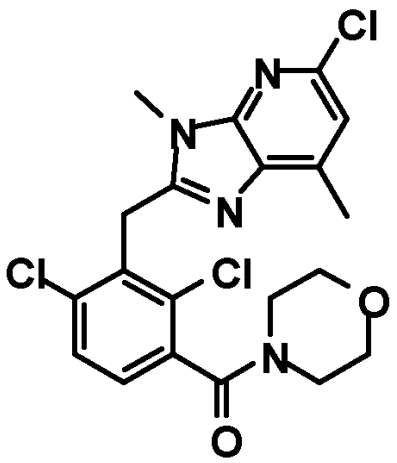
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo BJ, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (350 mg, 50%) se preparó a partir de 6-cloro-*N*2,4-dimetilpiridina-2,3-diamina (Preparación #25) (150 mg, 0,874 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación #2) (230 mg, 0,874 mmol) y se usó crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método h) R_t = 2,78 min.; MS *m*/*z*: 398 $[M+H]^+$.

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico



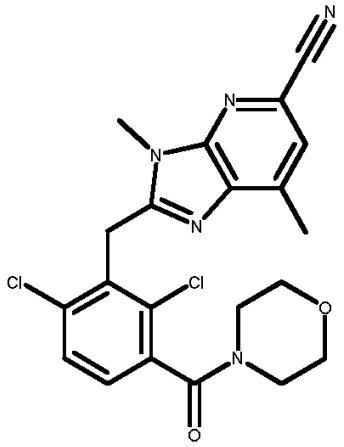
Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, ácido 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (250 mg, 86%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (300 mg, 0,753 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,21 min.; MS *m*/*z*: 384 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,64 (ancho, 1H), 7,72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



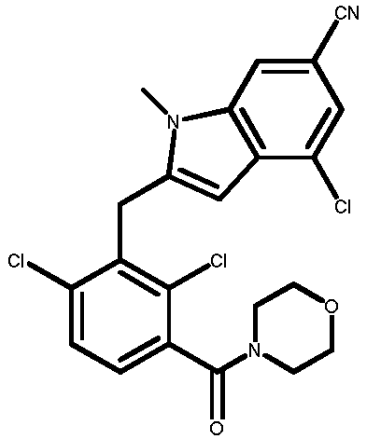
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pi-ridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (160 mg, 87%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (150 mg, 0,390 mmol) y morfolina (51 mg, 0,585 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,43 min.; MS *m*/*z*: 453 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,13 (s,1H), 4,63 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 12Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbonitrilo

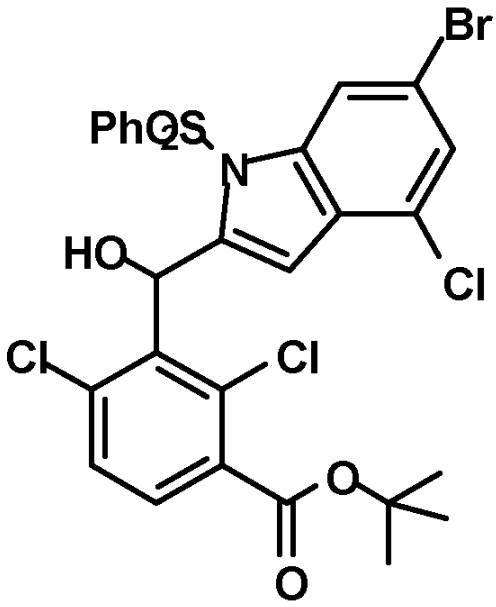


En un vial de microondas se pusieron (2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (70 mg, 0,154 mmol), cianuro de zinc (15,40 mg, 0,131 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (17,83 mg, 0,015 mmol) en DMF (250 µL) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó luego con agua. Las capas se separaron y la acuosa se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100% en ciclohexano) para dar 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbonitrilo (18 mg, 26%). LC/MS (Método g) R_t = 1,32 min.; MS *m*/*z*: 444 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 16Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 16Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo CJ: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indol-6-carbonitrilo

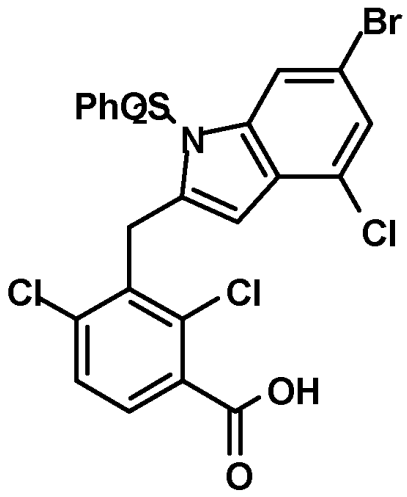


Etapa 1: terc-butil 3-((6-bromo-4-cloro-l-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato



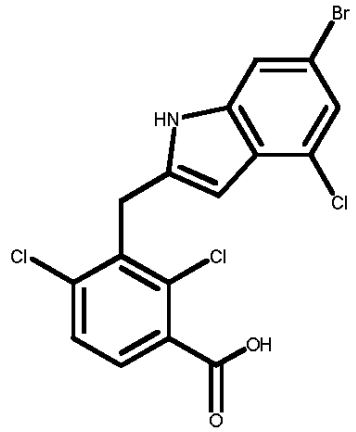
A una solución de 6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (Preparación #48) (200 mg, 0,54 mmol) en THF (1,5 mL) y enfriada a -78 °C se añadió diisopropilamida de litio (0,30 mL, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. A la mezcla de reacción se añadió terc-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (Preparación #33, Etapa B) (178 mg, 0,65 mmol) en solución en THF (1,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-10% en ciclohexano) para dar terc-butilo 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il) (hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato (262 mg, 75%). LC/MS (Método j) R_t = 2,75 min.; MS *m/z*: 702 $[M-H]^-$+ CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,11 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J=6 Hz, 1H), 7,55 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 1,54 ppm (s, 9H)

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



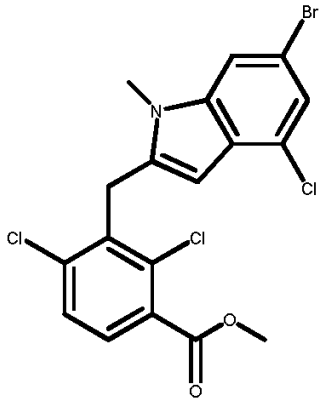
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-1,4-diclorobenzoico (1,17 g, 93%) se preparó a partir de terc-butil 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato (1,42 g, 2,2 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,81 min.; MS *m*/*z*: 570 $[M-H]^{-1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,27 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 4H), 5,70 (m, 1H), 4,55 (s, 2H).

Etapa 3: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



[1101] Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 100%) a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (870 mg, 1,52 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 2,48 min.; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$

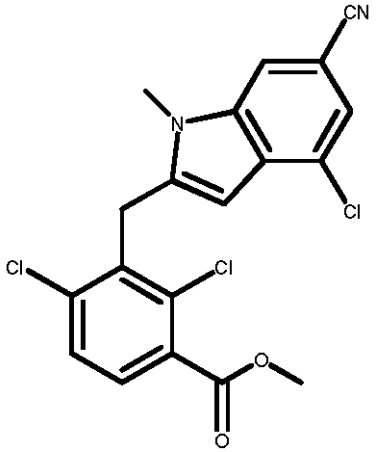
Etapa 4: metil 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, metil 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (568 mg, 81%) se preparó a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico

(657 mg, 1,52 mmol). LC/MS (Método j) R_t = 2,46 min.; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

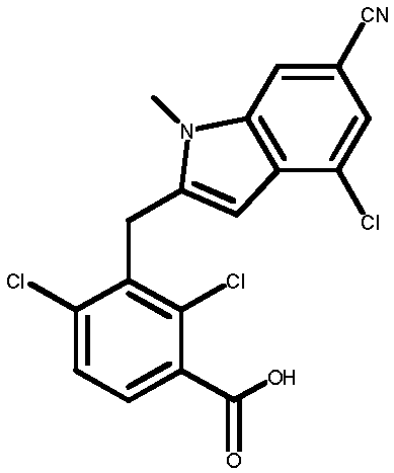
Etapa 5: metil 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato



A una solución de metil 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (559 mg, 1,211 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,3 mL) se añadió cianuro de zinc (107 mg, 0,908 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (140 mg, 0,121 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-40% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato (200 mg, 40%). LC/MS (Método i) R_t = 2,59 min.; MS *m/z*: 405 $[M-H]^-$

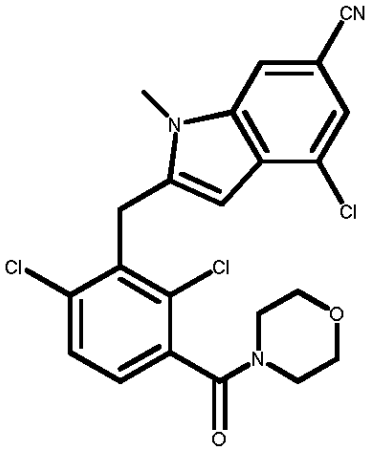
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,18 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 6: ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico



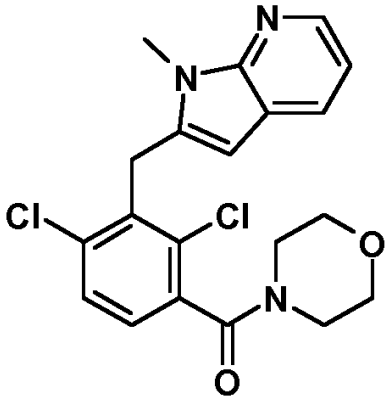
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil) benzoico (180 mg, 94%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato (198 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,25 min.; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,60 (br, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Hz,, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Hz,, 1H), 7,50 (d, *J* =1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Etapa 7: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indol-6-carbonitrilo

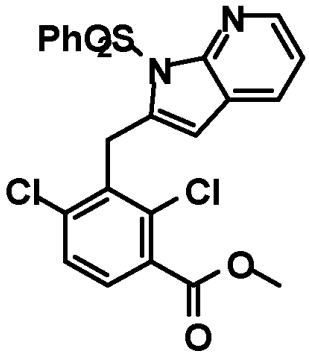


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indol-6-carbonitrilo (89 mg, 82%) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (90 mg, 0,23 mmol) y morfolina (23,9 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,69 min.; MS *m*/*z*: 462 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

Ejemplo CK: (2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



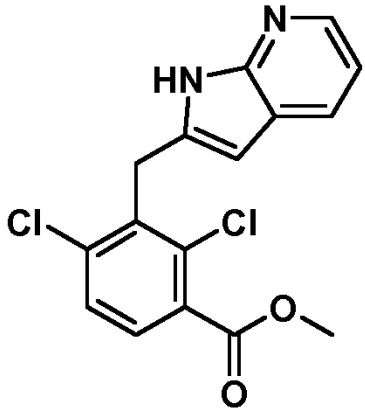
Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato



A una solución de 1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (descrita en WO2006/050076) 1,5 g, 5,81 mmol) en THF (45 mL) y enfriada a -78 °C se añadió gota a gota butil litio (2,439 mL, 6,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a -20 ºC y se agitó 5 minutos a esta temperatura. A -78 °C, se añadió gota a gota metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (Preparación #1, Etapa B) (2,249 g, 7,55 mmol) previamente disuelto en THF, (20 mL) y la mezcla de reacción se mezcló se agitó durante 10 minutos a -78 °C y durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta la sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10-20% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (1 g, 22%). LC/MS

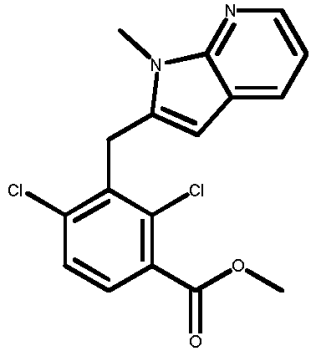
(Método h) R_t = 3,09 min.; MS *m*/*z*: 475 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,32 (dd, *J* = 4,8Hz, 1,6Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,87-7,62 (m, 6H), 7,23 (dd, *J* = 4,8Hz, 7,7Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 2: metil 3-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato



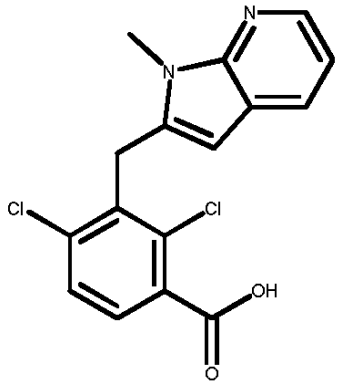
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 3-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (125 mg, 71%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir metil 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (250 mg, 0,526 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,34 min.; MS *m*/*z*: 335 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,71 (ancho, 1H), 8,12 (dd, *J* = 5Hz, 1,6Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,7Hz, 1,6Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,7Hz, 5Hz, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato



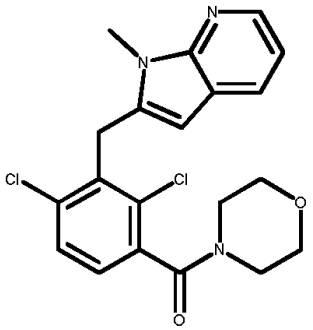
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (97 mg, 76%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de metil 3-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (123 mg, 0,367 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,70 min.; MS *m*/*z*: 349 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,19 (dd, *J* = 4,6Hz y 1,5Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,1Hz y 1,5Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,6Hz y 7,1Hz, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 4: ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico



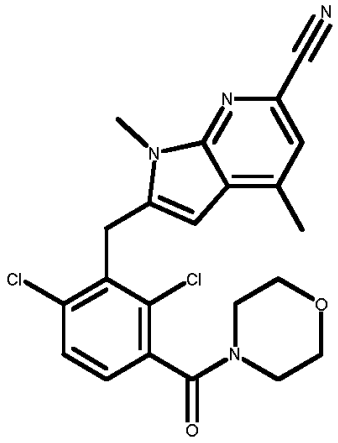
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (87 mg, 96%) se obtuvo a partir de metil 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (94 mg, 0,269 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 2,44 min.; MS *m*/*z*: 335 $[M+H]^+$

Etapa 5: (2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona:

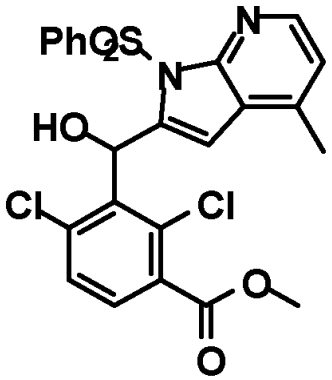


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (82 mg, 79%) como un sólido de color amarillo a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pir-rolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (86 mg, 0,257 mmol) y morfolina (33,5 mg, 0,385 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,34 min.; MS *m*/*z*: 404 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (dd, *J* = 4,6Hz, y 1,5Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,9Hz, y 1,5Hz, 1H), 7,67(d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,6Hz, y 7,9Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Ejemplo CL: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-6-car-bonitrilo



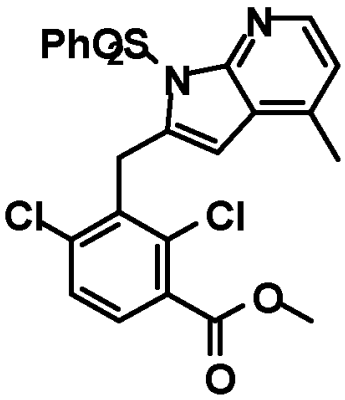
Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato



A una solución de diisopropilamida de litio (8,81 mL, 17,63 mmol) en THF (27 mL) enfriada a -25 °C se añadió gota a gota durante 10 minutos 4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (descrita en WO2013/015984) (2,40 g, 8,81 mmol) en solución en THF (44 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 20-25 minutos a -25 °C. Se añadió gota a gota metil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (Preparación #1, Etapa C) (2,157 g, 9,25 mmol) previamente disuelto en THF (22 mL) durante 15 minutos a -25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a -25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

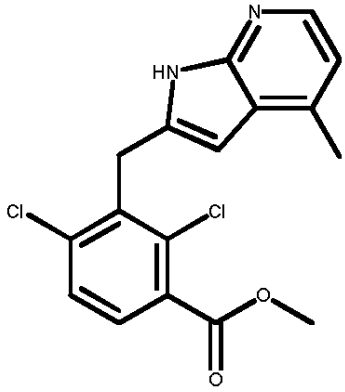
(eluyendo con EtOAc al 10-20% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (1,32 g, 27%) como una espuma naranja. LC/MS (Método h) R_t = 2,69 min.; MS *m*/*z*: 505 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,20 (d, *J* = 4,9Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,13 (dd, *J* = 1,1Hz, 6,1Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 4,9Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,1Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 6,1Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato



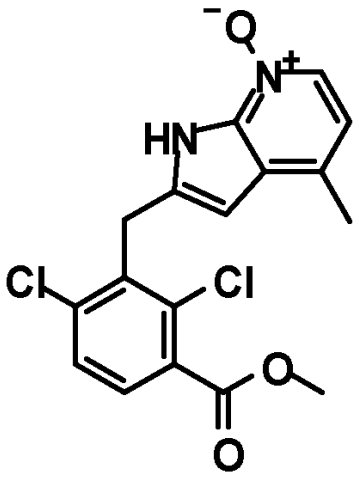
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo Z, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (1,85 g, 70%) (mezcla con doble enlace exocíclico) se obtuvo a partir de metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (2,12 g, 4,19 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,00 min. y 3,11 min; MS *m*/*z*: 489 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,15 (m, 3H), 7,85 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,76-7,60 (m, 4H), 7,06 (d, *J* = 5,2Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato



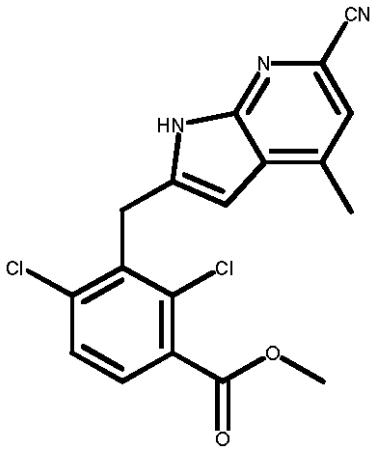
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (86 mg, 93%) se obtuvo como un sólido de color amarillo a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfo-nil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (130 mg, 0,266 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,27 min; MS *m*/*z*: 349 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11,55 (ancho, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,9Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 4,9Hz, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina 7-óxido



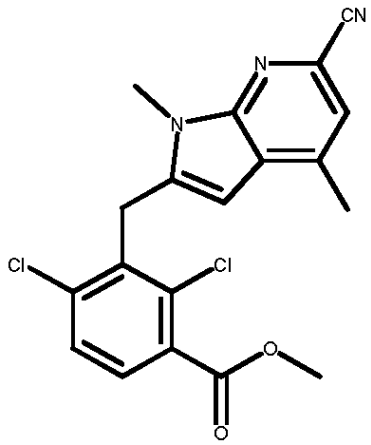
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (160 mg, 0,458 mmol) en DME (6 mL) y enfriada a 0 °C se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (138 mg, 0,802 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad, el residuo se solubilizó en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta la sequedad para dar 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina 7-óxido (140 mg, 84%). LC/MS (Método h) R_t = 2,14 min; MS *m*/*z*: 365 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,60 (ancho, 1H), 7,95 (d, *J* = 6,2Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 6,4Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Etapa 5: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato



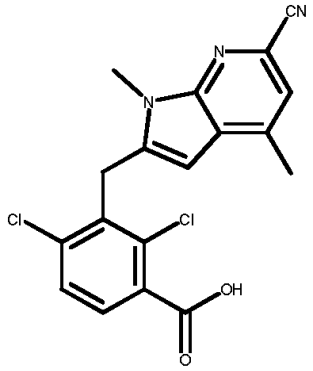
A una solución de 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina 7-óxido (70 mg, 0,192 mmol) en ACN (4 mL) se añadió trietilamina (0,067 mL, 0,479 mmol) y luego cianuro de trimetilsililo (0,154 mL, 1,150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. Se añadió más trietilamina (0,067 mL, 0,479 mmol) y cianuro de trimetilsililo (0,154 mL, 1,150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-20% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (22 mg, 30%).
LC/MS (Método k) R_t = 2,93 min; MS *m*/*z*: 374 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,29 (ancho, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 6: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato



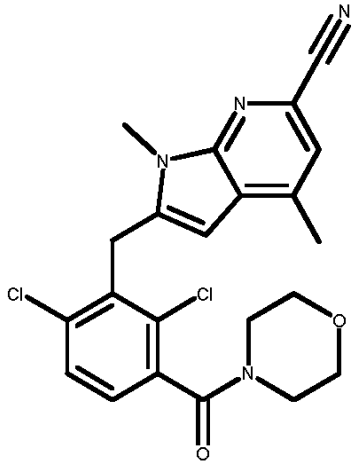
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (63 mg, 95%) se obtuvo a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (64 mg, 0,171 mmol)
LC/MS (Método h) R_t = 3,06 min; MS *m*/*z*: 388 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,83 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 7: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (59 mg, 99%) se obtuvo a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (62 mg, 0,160 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,56 min; MS *m*/*z*: 374 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13,66 (ancho, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

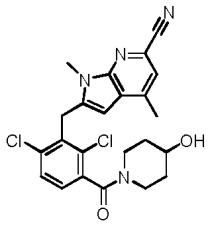
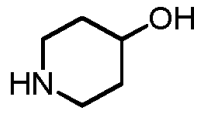
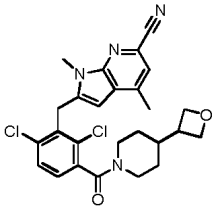
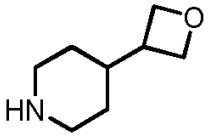
Etapa 8: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-6-carbonitrilo (55 mg, 79%) se obtuvo a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pir-

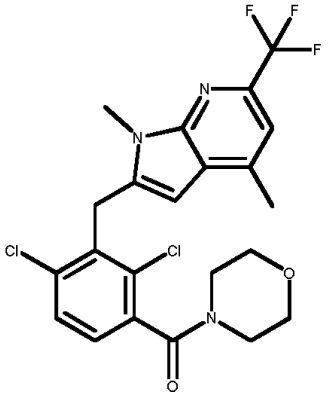
rolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (58 mg, 0,155 mmol) y morfolina (23,5 mg, 0,23 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,57 min; MS *m*/*z*: 443 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,69 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,53 (m 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

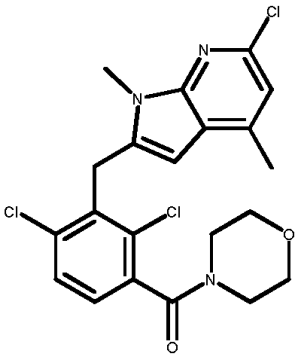
Tabla CL. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (Ejemplo CL, Etapa 7) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

Ejemplo #	**Producto**	**Amina**	**R_t min (Método g)**	***m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$**
CL-1			1,44	457
CL-2			1,61	497

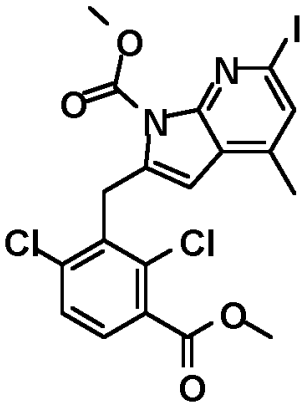
Ejemplo CM: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

Ejemplo CM1: (2,4-dicloro-3-((6-cloro-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



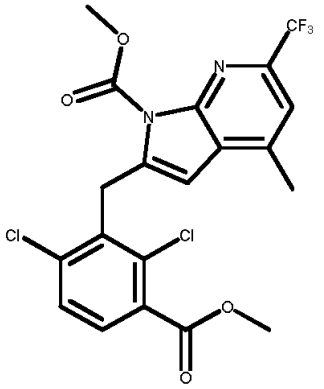


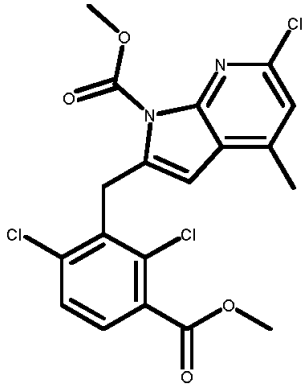
Etapa 1: metil 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-6-yodo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato



A una solución de 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina 7-óxido (preparado de manera similar al Ejemplo CL, Etapa 4) (60 mg, 0,164 mmol) en THF (3 mL) se añadió bis(trimetilsilil)amina (0,034 mL, 0,164 mmol), yodotrimetilsilano (0,067 mL, 0,493 mmol) y luego cloroformiato de metilo (0,025 mL, 0,33 mmol) gota a gota. La reacción se agitó 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-5% en ciclohexano) para dar metil 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbo-nil)bencil)-6-yodo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato (33 mg, 14%) como un sólido de color amarillo pálido. El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método h) R_t = 3,30 min; MS *m*/*z*: 533 $[M+H]^+$

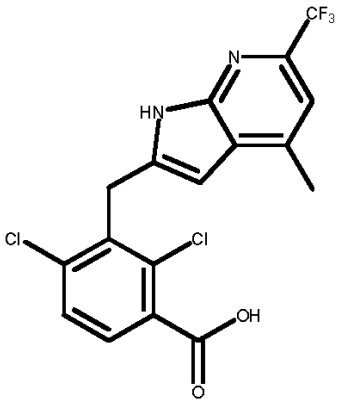
Etapa 2: metil 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirid-ina-1-carboxilato y metil 6-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato

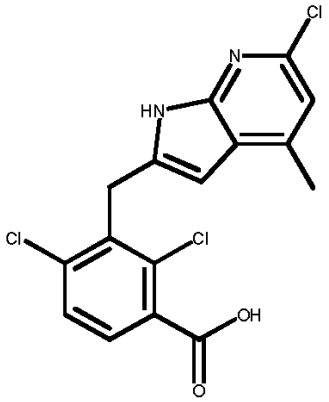




A una solución de metil 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-6-yodo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato (134 mg, 0,251 mmol) en DMF (3 mL) se añadió a temperatura ambiente metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (0,127 mL, 1,005 mmol) y yoduro de cobre(I) (47,9 mg, 0,251 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 24 horas en un tubo sellado. El residuo se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, con solución acuosa de LiCl al 10% y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10-20% en ciclohexano) para dar una mezcla de metil 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato LC/MS (Método h) R_t = 3,30 min; MS *m*/*z*: 475 $[M+H]^+$ y metil 6-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(metoxicar-bonyl)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato (120 mg) con una relación de 43/57. LC/MS (Método h) R_t = 3,12 min; MS *m*/*z*: 441 $[M+H]^+$

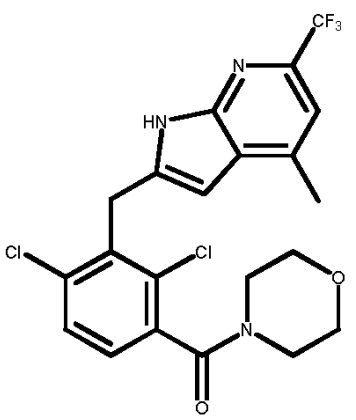
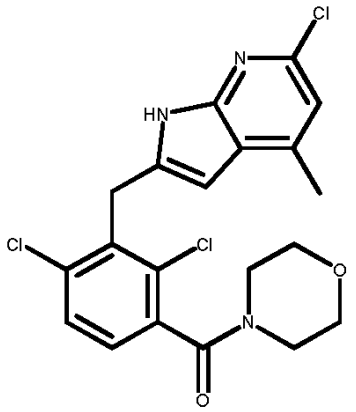
Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico y ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico





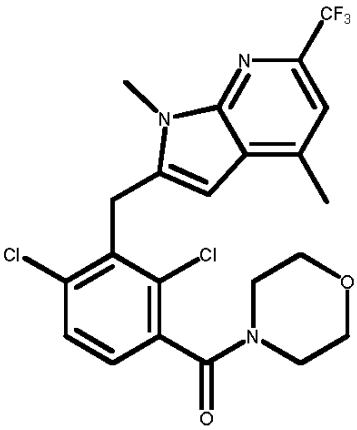
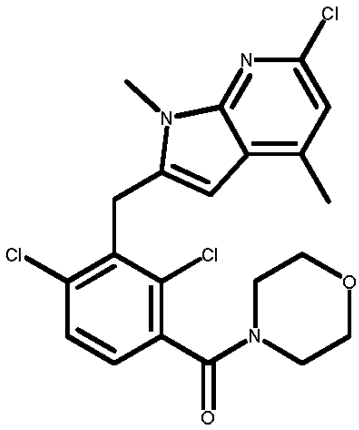
Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico LC/MS (Método h) R_t = 2,65 min; MS *m*/*z*: 403 $[M+H]^+$ y ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (85 mg) LC/MS (Método h) R_t = 2,48 min; MS *m*/*z*: 369 $[M+H]^+$ se obtuvieron con una relación de 35/65 a partir de una mezcla de metil 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato y metil 6-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato (120 mg) con una relación de 43/57.

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona y (2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

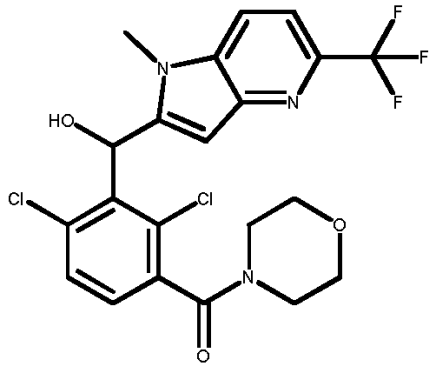
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona LC/MS (Método h) R_t = 2,68 min; MS *m*/*z*: 472 $[M+H]^+$ y (2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (102 mg) LC/MS (Método h) R_t = 2,51 min; MS *m*/*z*: 438 $[M+H]^+$ se obtuvieron con una relación de 39/61 a partir de una mezcla de ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico y ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (102 mg) con una relación de 35/65.

Etapa 5: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona y (2,4-dicloro-3-((6-cloro-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

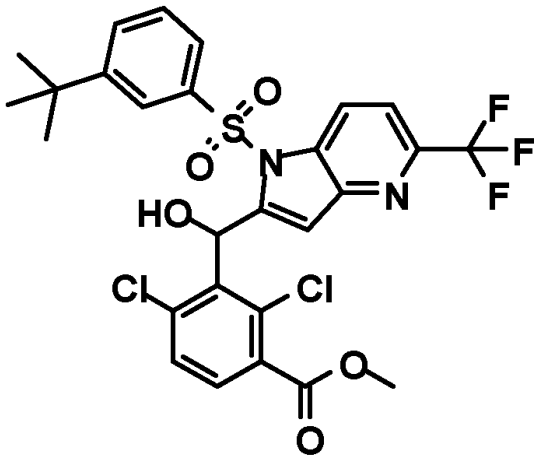



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (24 mg, 23%)
LC/MS (Método g) R_t = 1,83 min; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,46 (s, 3H) y (2,4-dicloro-3-((6-cloro-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (30 mg, 31%) LC/MS (Método g) R_t = 1,72 min; MS *m*/*z*: 452 $[M+H]^+$^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,67 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* =0,9 Hz, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,35 (s, 3H) se obtuvieron a partir de una mezcla de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona y (2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (100 mg) con una relación de 39/61.

Ejemplo CN: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

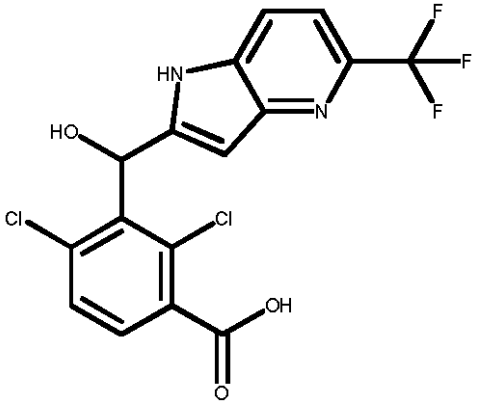


Etapa 1: metil 3-((1-((3-(*terc*-butil)fenil)sulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 3-((1-((3-(*tert*-butil)fenil)sulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato (540 mg, 76%) a partir de 3-(*tert*-butil)-*N*-(2-yodo-6-(trifluorometil)piridin-3-il)bencenosulfonamida (descrita en WO2007/026104) (500 mg, 1,032 mmol) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (Preparación #1) (348 mg, 1,342 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 3,43 min.; MS *m*/*z*: 615 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 8,70 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,02 (ancho, 1H), 6,95 (ancho, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).

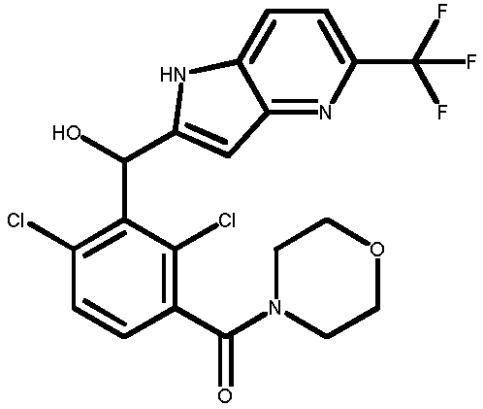
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico



A una solución de metil 3-((1-((3-(*terc*-butil)fenil)sulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato (500 mg, 0,812 mmol) en THF (5 mL) y agua (2 mL) se añadió hidróxido de litio (97 mg, 4,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hidróxido de litio (97 mg, 4,06 mmol) (10 mg, 1 eq) y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa de HCl 1M. La capa acuosa obtenida se extrajo con DCM y la capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pyrro-lo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (374

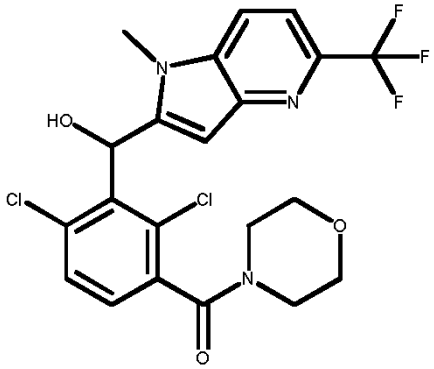
mg, 45%) como un sólido de color marrón. LC/MS (Método h) R_t = 1,85 min.; MS *m*/*z*: 405 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 11,76 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,82 (ancho, 1H), 6,20 (s, 1H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



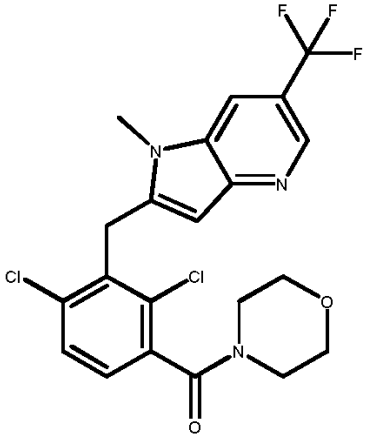
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (87 mg, 15%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (370 mg, 0,913 mmol) y se usó crudo en la siguiente etapa y morfolina (239 mg, 2,74 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,07 min.; MS *m*/*z*: 474 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

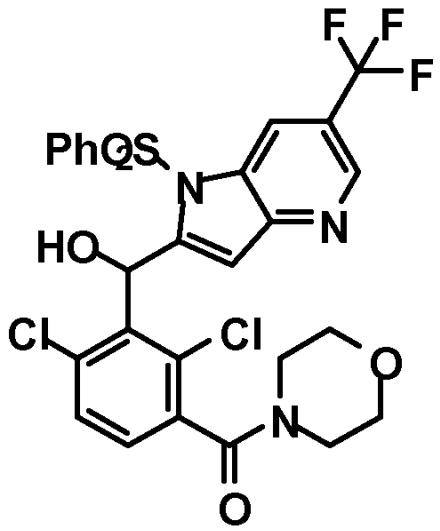


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4 (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pir-rolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (28 mg, 34%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (80 mg, 0,169 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,36 min.; MS *m*/*z*: 488 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,13 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,32 y 6,29 (s, 1H), 3,88 y 3,86 (s, 3H), 3,66 (m, 3H), 3,55 (m, 3H), 3,21 (m, 2H).

Ejemplo CO: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

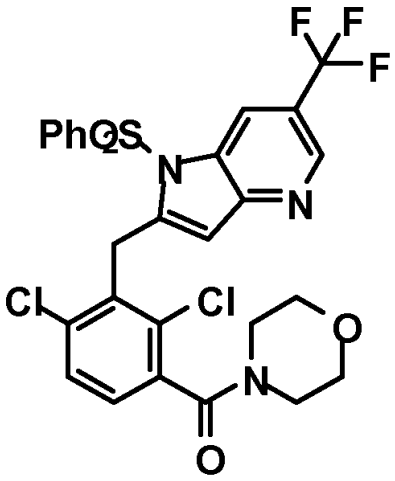


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



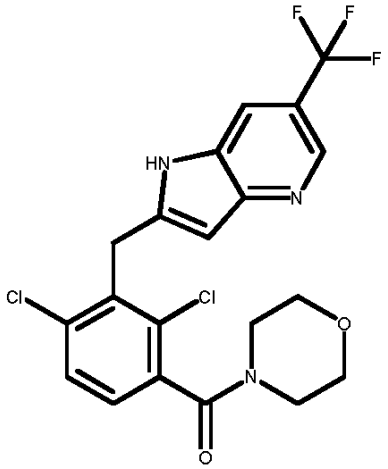
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (520 mg, 87%) se preparó a partir de *N*-(2-bromo-4-(trifluorometil)piridin-3-il)bencenosulfonamida (Preparación #26) (370 mg, 0,971 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hy-droxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (Preparación #3) (396 mg, 1,262 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,62 min.; MS *m*/*z*: 614 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,92 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 y 7,45 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,03 y 6,92 (s, 1H), 6,98 y 6,88 (m, 1H), 6,87 y 6,83 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



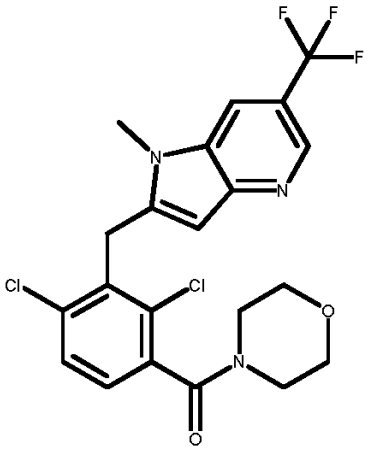
Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pir-rolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (314 mg, 96%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (336 mg, 0,547 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 3,05 min.; MS *m*/*z*: 598 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 8,89 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,21 (m, 2H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



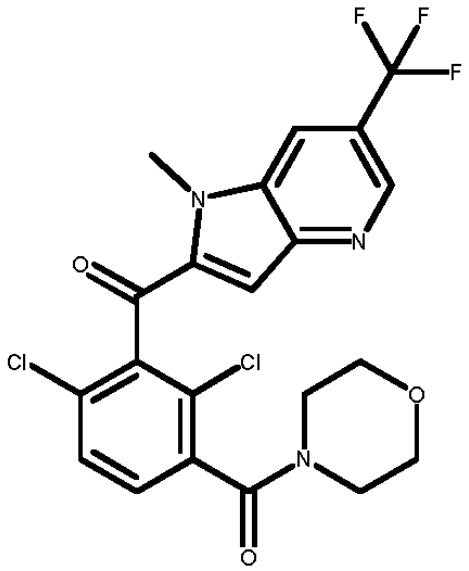
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (237 mg, 100%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (310 mg, 0,518 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 2,10 min.; MS *m*/*z*: 456 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 11,83 (ancho, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (m, 2H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona:

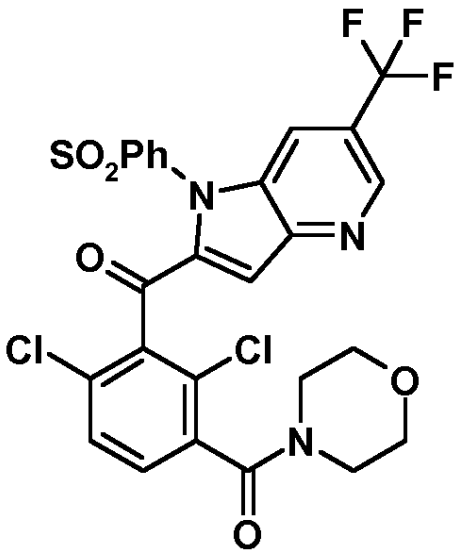


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (16 mg, 31%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (50 mg, 0,109 mmol) LC/MS (Método g) R_t = 1,46 min.; MS *m*/*z*: 472 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,57 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,21 (m, 2H).

Ejemplo CP: (2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona

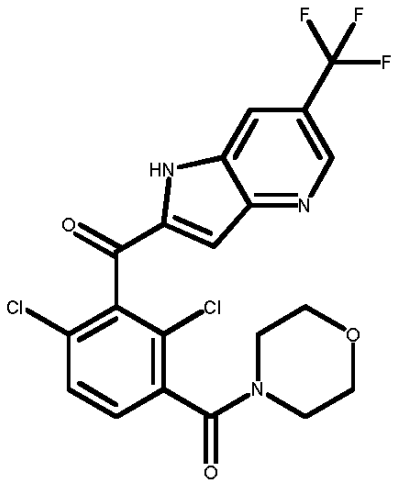


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona



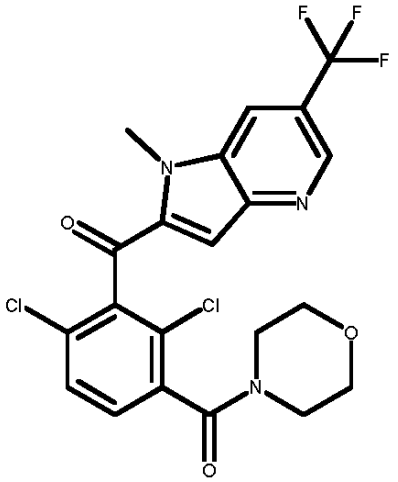
A una solución de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo CO, Etapa 1) (580 mg, 0,944 mmol) en dicloroetano (10 mL) se añadió dióxido de manganeso (821 mg, 9,44 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 24 horas. La mezcla se filtró y se lavó con DCM y ACN. El filtrado se concentró para dar (2,4-dicloro-3-(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (540 mg, 80%) como un polvo beige. LC/MS (Método h) R_t = 2,92 min.; MS *m*/*z*: 612 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 9,13 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 9Hz, 2H), 7,85 (ancho, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,25 (m, 2H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-(6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carbonil)fenil)(morfolino)met-anona



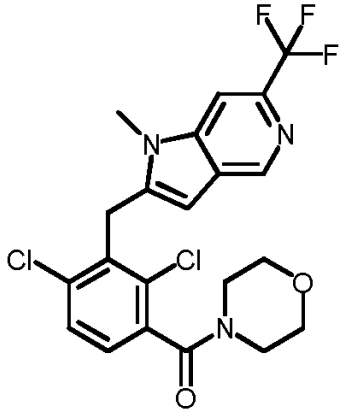
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, (2,4-dicloro-3-(6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (363 mg, 86%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-(1-(fenilsulfonil)-6-(tri-fluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (530 mg, 0,865 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,31 min.; MS *m*/*z*: 472 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13,00 (ancho, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,50 y 7,20 (ancho, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,19 (m, 1H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona

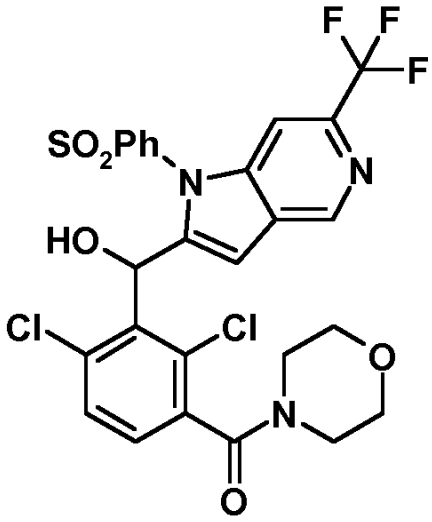


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (28 mg, 27%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-(6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (100 mg, 0,212 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,56 min.; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,87 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,45 (ancho, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,66 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,26 (m, 2H).

Ejemplo CQ: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

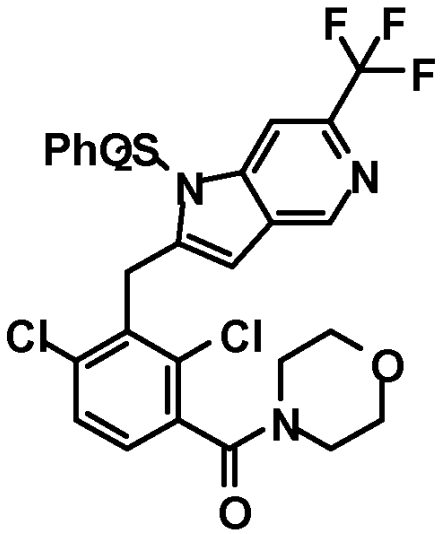


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



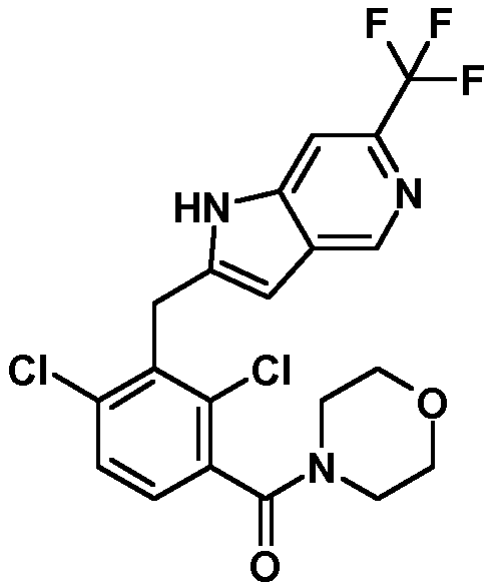
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (1,94 g, 68%) se preparó a partir de *N*-(5-yodo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida (Preparación #27) (2 g, 4,67 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona (Preparación #3) (1,902 g, 6,07 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,63 min.; MS *m*/*z*: 614 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 9,07 and 9,05 (s, 1H), 8,32 y8,29 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,79 y 6,74 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



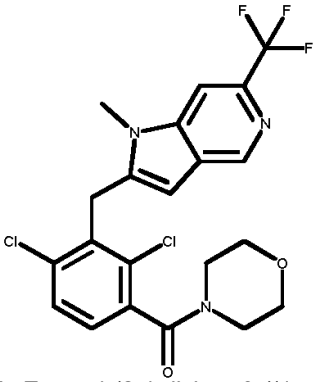
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo Z, Etapa 2(2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (2,1 g, 100%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (1,93 g, 3,14 mmol). LC/MS (Método k) R_t = 3,14 min.; MS *m*/*z*: 598 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 8,94 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



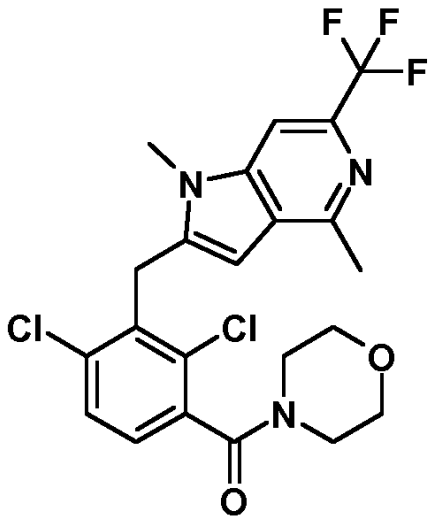
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (1,05 g, 65%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(tri-fluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (2,1 g, 3,51 mmol). LC/MS (Método k) R_t = 2,35 min.; MS *m*/*z*: 458 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 12,05(ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

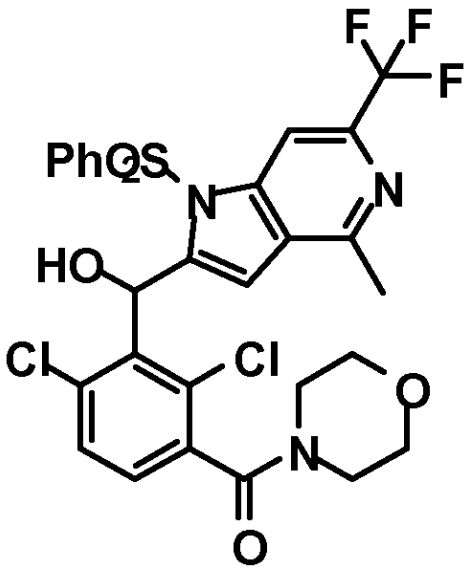


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4 (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (78mg, 50%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (150 mg, 0,327 mmol) LC/MS (Método g) R_t = 2,36 min.; MS *m* /*z* : 472 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,76 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,19 (m, 2H).

Ejemplo CR: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

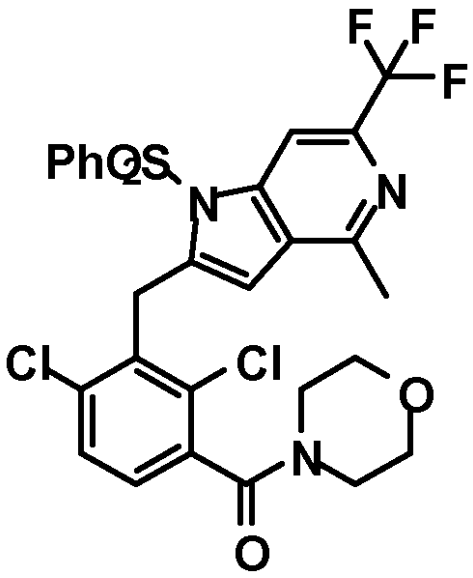


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



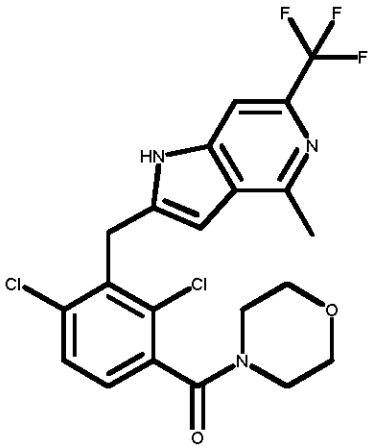
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pyrro-lo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (180 mg, 50%) se preparó a partir de *N*-(3-iodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida (Preparación #39) (233 mg, 0,53 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxi-prop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (199 mg, 0,63 mmol) (Preparación #3). LC/MS (Método i) R_t = 2,21 min; MS *m*/*z*: 628 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,14 (m, 1H), 7,94 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,74 y 6,81 (d, *J*=6 Hz, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,68 y 2,69 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



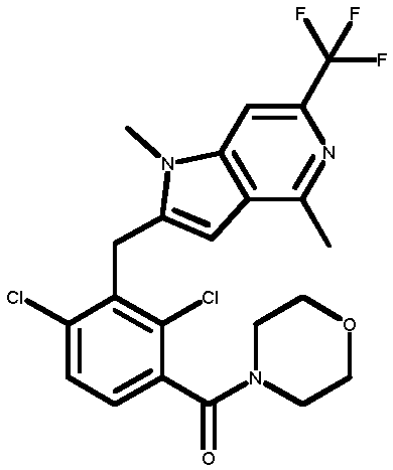
Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (202 mg, 100%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (175 mg, 0,28mmol) como una resina de color amarillo. El compuesto se usa directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 2,48 min; MS *m*/*z*: 612 $[M+H]^+$

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*] piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



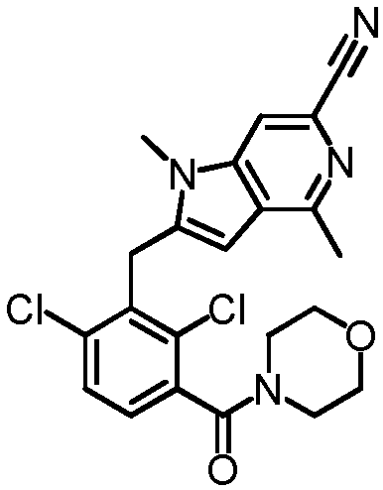
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (115 mg, 87%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (171 mg, 0,28 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 1,98 min; MS *m*/*z*: 472 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,96 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,65 (dm, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

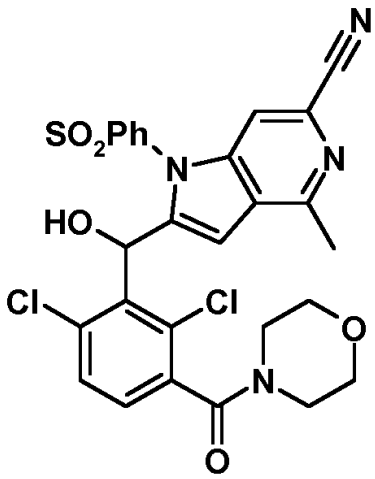


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (25 mg, 21%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (112 mg, 0,24 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,53 min; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,54 (s, 3H).

Ejemplo CS: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo

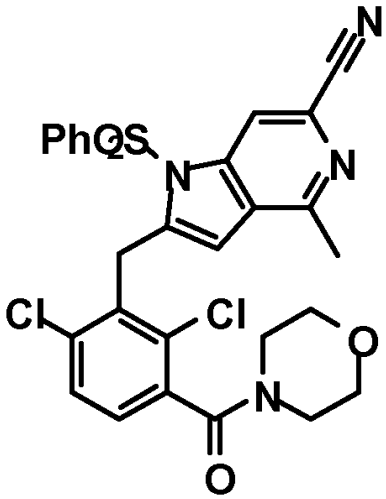


Etapa 1: 2-((2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo



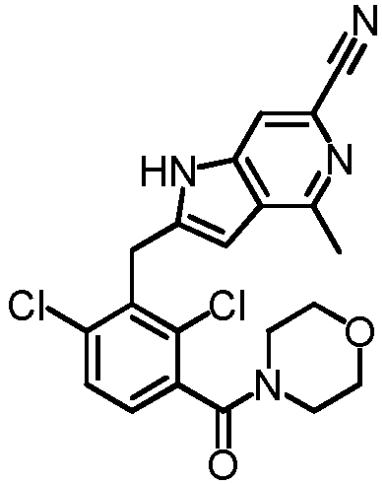
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, 2-((2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo (204 mg, 42%) se preparó a partir de *N*-(6-ciano-3-yodo-2-metilpiridin-4-il)bencenosulfonamida (Preparación #40) (300 mg, 0,75 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (283 mg, 0,90 mmol) (Preparación #3). LC/MS (Método h) R_t = 2,37 min; MS *m*/*z*: 585 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,44 y 8,42 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,52 y 7,49 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,40 y 7,39 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,06 y 6,89 (s, 1H), 7,03 y 6,93 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 6,83 y 6,77 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,65 y 2,63 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo [3,2-*c*] piridina-6-carbonitrilo



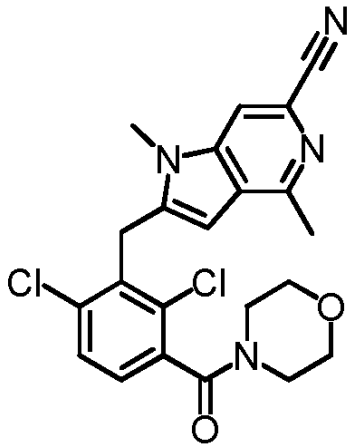
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo Z, Etapa 2, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo (248 mg, 100%) se preparó a partir de 2-((2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo (200 mg, 0,34 mmol) como una resina de color amarillo. El compuesto se usa directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método h) R_t = 2,77 min; MS *m*/*z*: 569 $[M+H]^+$

Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo



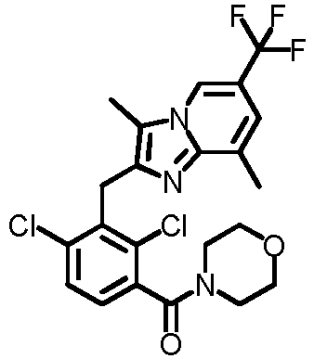
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo (100 mg, 47%) se preparó a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbon-il)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo (248 mg, 0,43 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,07 min; MS *m*/*z*: 429 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,14 (ancho, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,56 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo

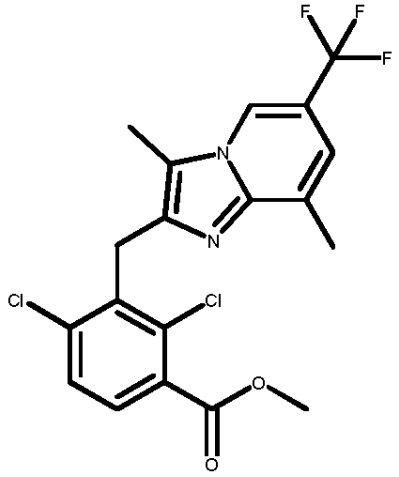


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo (18 mg, 16%) se preparó a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-6-carbonitrilo (100 mg, 0,23 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,31 min; MS *m*/*z*: 443 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo CT: (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

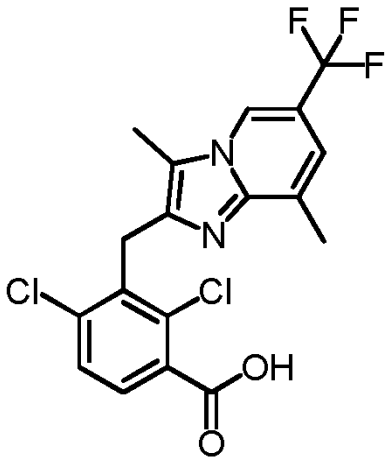


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoato



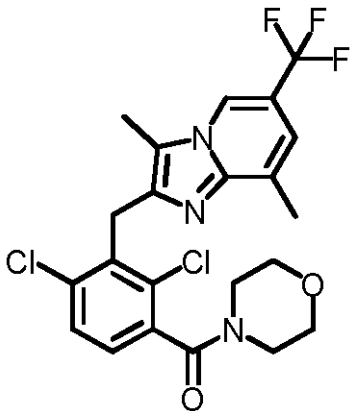
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-(3-cloro-2-oxobutil)benzoato (Preparación #13) (176 mg, 0,568 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (300 µL) se añadió 3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (descrita en WO2007/089034) (100 mg, 0,568 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 48 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-20% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoate (55 mg, 22%) LC/MS (Método h) R_t = 2,96 min.; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8,59 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,62 (d,*J*= 8Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico



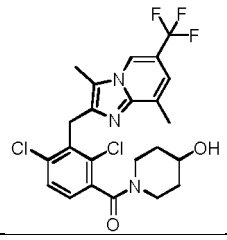
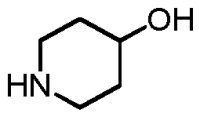
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (18 mg, 35%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoato (53 mg, 0,123 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 2,03 min.; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13,57 (ancho, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

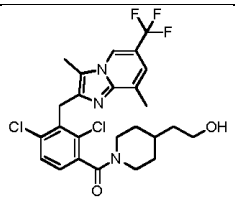
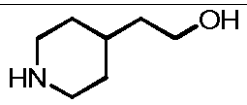
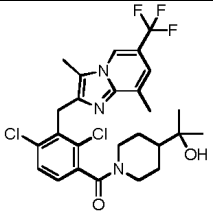
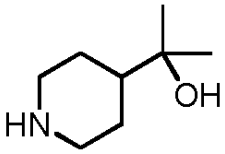
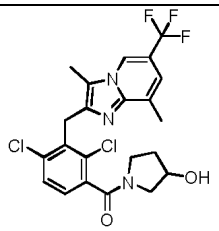
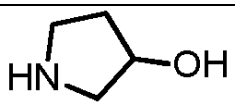
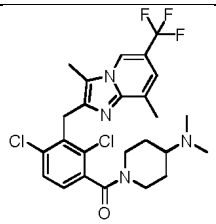
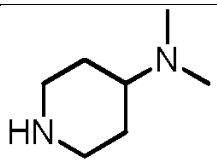
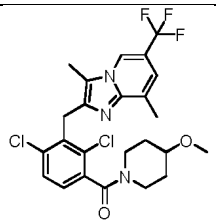
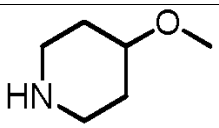
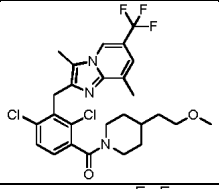
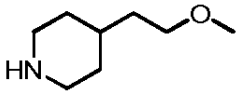
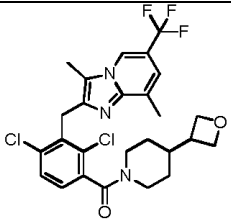
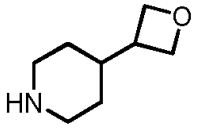
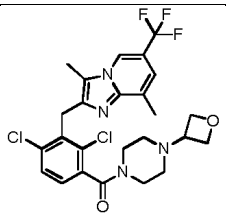
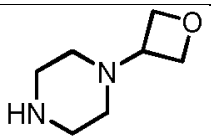
Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

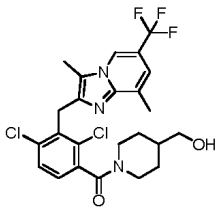
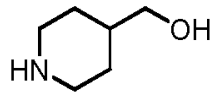
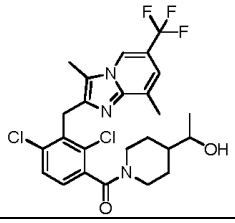
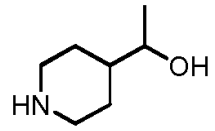
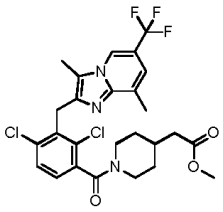
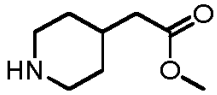


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (14 mg, 19%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (62 mg, 0,149 mmol) y morfolina (19,4 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,47 min.; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8,59 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

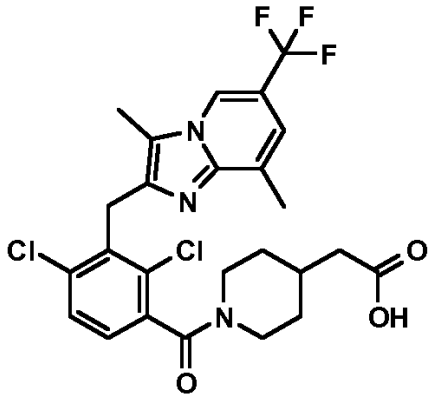
Tabla CT. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (Ejemplo CT, Etapa 2) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

Ejemplo #	**Producto**	**Amina**	**R_t min**	***m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$**
CT-1			1,36 (Método g)	500

CT-2			1,48 (Método g)	528
CT-3			1,56 (Método g)	542
CT-4			1,34 (Método g)	486
CT-5			1,02 (Método g)	527
CT-6			1,64 (Método g)	514
CT-7			1,79 (Método g)	542
CT-8			1,59 (Método g)	540
CT-9			1,35 (Método g)	541

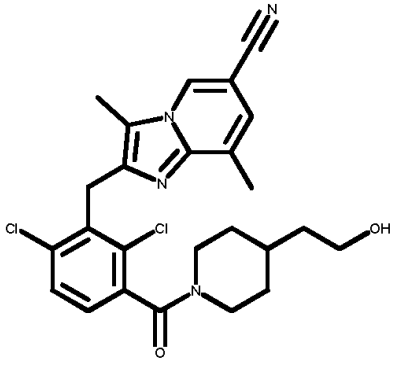
CT-10			1,42 (Método g)	514
CT-11			1,50 (Método g)	528
CT-12			2,40 (Método i)	556

Ejemplo CU: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

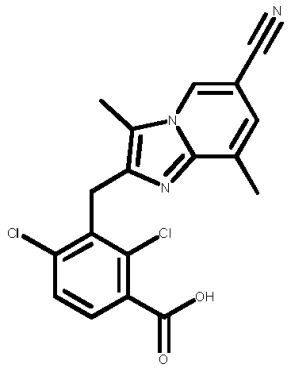


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5 ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (73 mg, 48%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (Tabla CT, CT-12) (155 mg, 0,28 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,43 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,08 (ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,32 y 7,24 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,43 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo CV: 2-[[2,6-dicloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonil]fenil]metil]-3,8-dimetil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carbonitrilo

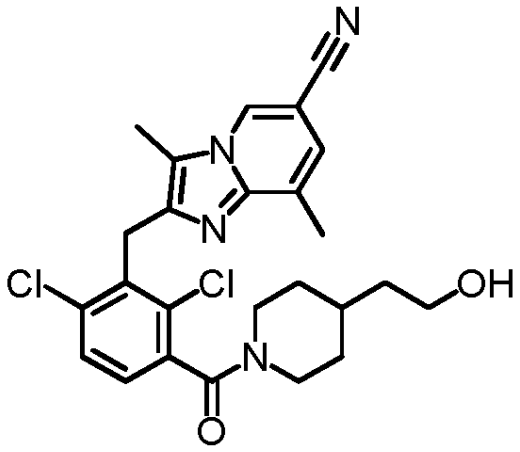


Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-3,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico



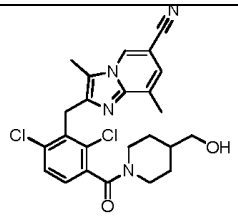
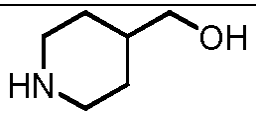
Usando un procedimiento similar al Ejemplo CT, Etapa 1, seguido del Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-3,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (1,17 g, 34%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-(3-cloro-2-oxobutil)benzoato (Preparación #13) (2,67 g, 8,64 mmol) y 6-amino-5-metilnicotinonitrilo (1,15 g, 8,64 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,74 min; MS *m*/*z*: 374 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,55 (ancho, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

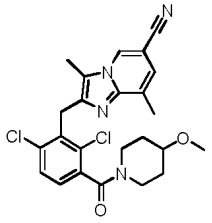
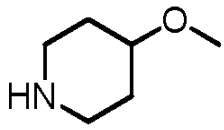
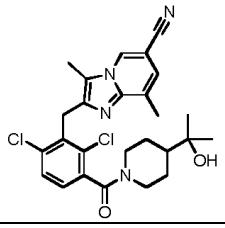
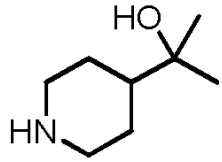
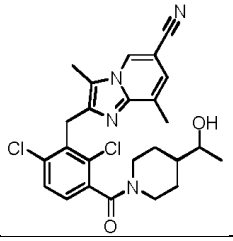
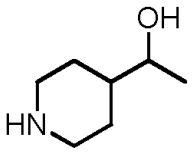
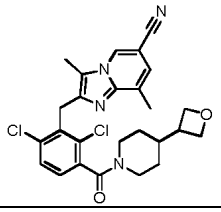
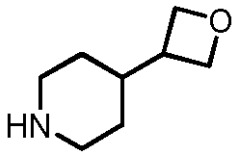
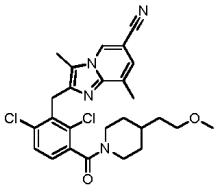
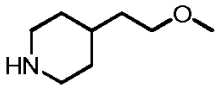
Etapa 2: 2-[[2,6-dicloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonil]fenil]metil]-3,8-dimetil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carbonitrilo



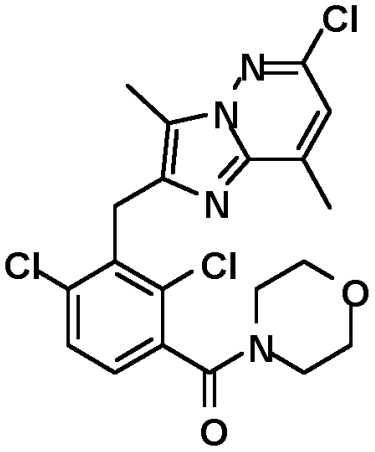
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, 2-[[2,6-dicloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonil]fenil]metil]-3,8-dimetil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carbonitrilo (40 mg, 52%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-3,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (60 mg, 0,16 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,33 min; MS *m*/*z*: 485 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,94 (s, 1H), 7,54 y 7,53 (d, *J*=8,1, 1H), 7,31 y 7,24 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 0,94-1,20 (m, 2H).

Tabla CV. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-3,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (Ejemplo CV, Etapa 1) usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

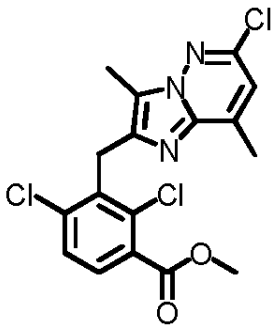
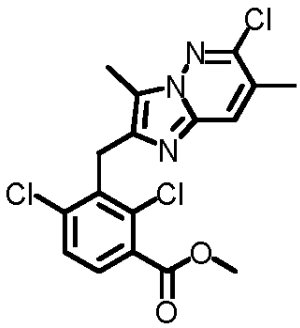
Ejemplo #	**Producto**	**Amina**	**R_t min**	***m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$**
CV-1			1,27 (Método g)	471

CV-2			1,46 (Método g)	471
CV-3			1,41 (Método g)	499
CV-4			1,35 (Método g)	485
CV-5			1,43 (Método g)	497
CV-6			1,62 (Método g)	499

Ejemplo CW: (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

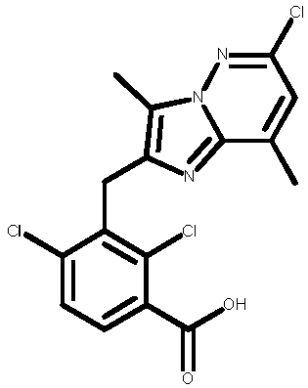


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato y metil-2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato

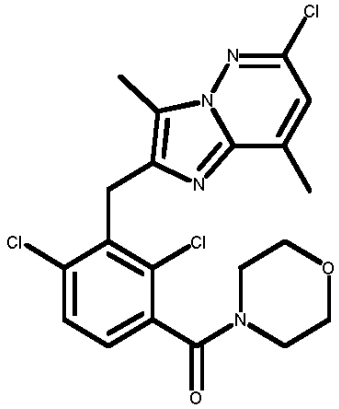
Usando un procedimiento similar al Ejemplo CT, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato (47 mg, 34%)
LC/MS (Método h) R_t = 3,10 min.; MS *m*/*z*: 398 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7,68 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (s, 6H); y metil 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato (38 mg, 28%) se prepararon a partir de una mezcla de 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina y 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina (Preparación #28) (23,12 mg, 0,161 mmol) y metil 3-(3-bromo-2-oxobutil)-2,4-diclorobenzoato (Preparación #14) (57 mg, 0,161 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,98 min.; MS *m*/*z*: 398 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 7,98 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (330 mg, 93%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato (366 mg, 0,918 mmol) LC/MS (Método h) R_t = 2,47 min.; MS *m*/*z*: 384 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13,57 (ancho, 1H), 7,65 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

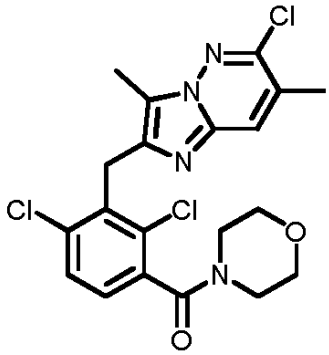
Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((322-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



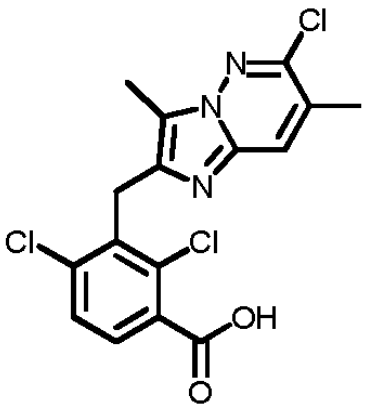
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (356 mg, 92%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (327 mg, 0,850 mmol) y morfolina (89 mg, 1,02 mmol). LC/MS (Método g) R_t =

1,62 min.; MS *m*/*z*: 453 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 7,57 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,44 (s, 6H).

Ejemplo CY: (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

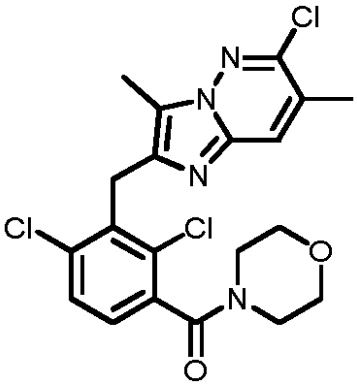


Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico



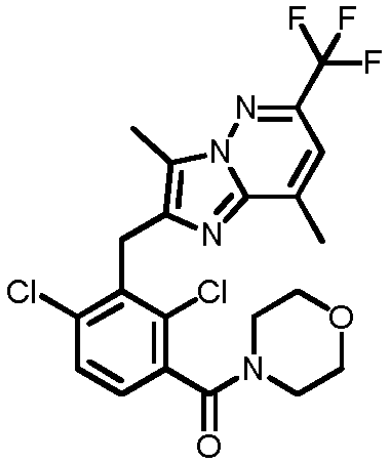
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (21 mg, 66%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato (Ejemplo CW, Etapa 1) (33 mg, 0,083 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,30 min.; MS *m*/*z*: 384 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13,55 (ancho, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,323-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

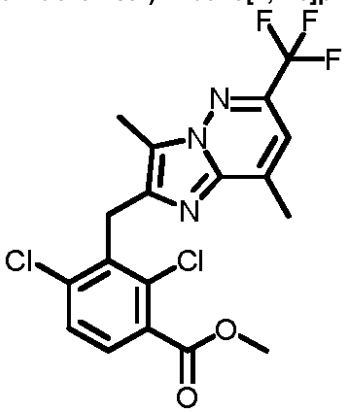


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (15 mg, 70%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimi-dazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (18 mg, 0,047 mmol) y morfolina (6,12 mg, 0,07 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,56 min.; MS *m*/*z*: 453 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 7,99 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo CZ: (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

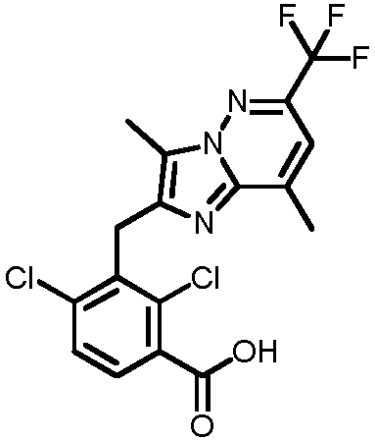


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato



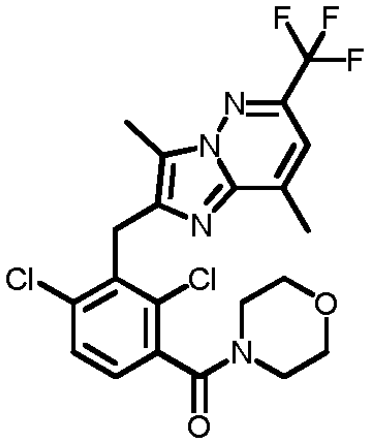
Usando un procedimiento similar al Ejemplo CT, Etapa 1 metil 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imi-dazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato (135 mg, 37%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-(3-cloro-2-oxobutil)benzoato (Preparación #13) (262 mg, 0,847 mmol) y 4-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (Preparación #41) (150 mg, 0,847 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,65 min; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,64 (, *J*=9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,55 (d, *J*=1 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico



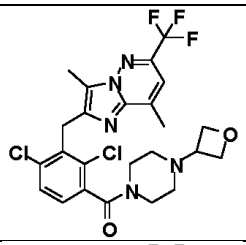
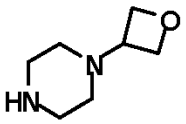
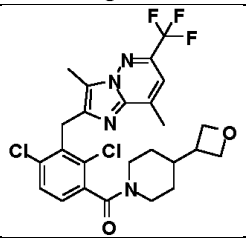
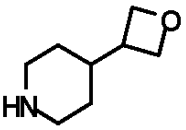
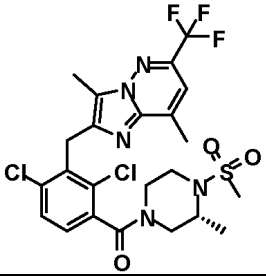
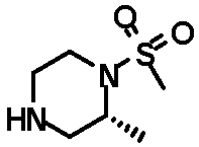
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (100 mg, 80%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato (129 mg, 0,29 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,27 min; MS *m*/*z*: 418 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,61 (ancho, 1H), 7,65 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,55 (d, *J*=0,8 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

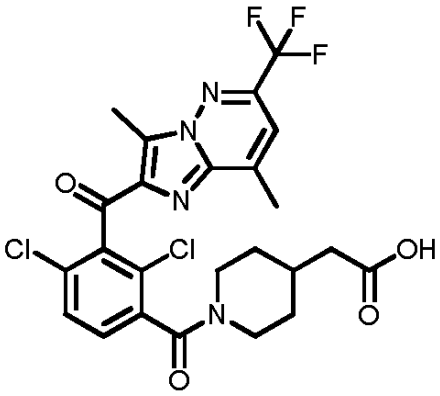


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (22 mg, 38%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato (48 mg, 0,11 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,75 min; MS *m*/*z*: 487 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,58 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,54 (d, *J*=0,9 Hz, 3H) 2,50 (s, 3H).

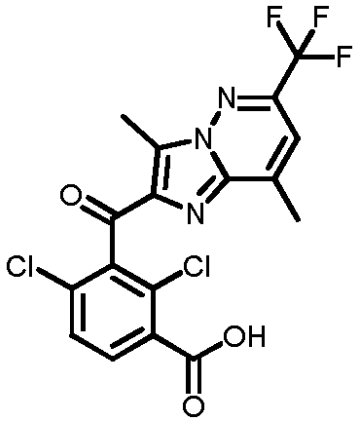
Tabla CZ. Los siguientes ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo CZ, Etapa 3 con las aminas apropiadas.

Ejemplo #	**Producto**	**Amina**	**R_t min**	***m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$**
CZ-1			1,58 (Método g)	542
CZ-2			1,83 (Método g)	541
CZ-3			1,78 (Método g)	578

Ejemplo CZ-1A: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carbonil)benzoyl)piperidin-4-il)acético

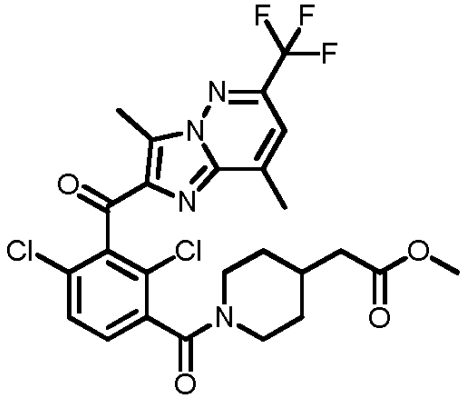


Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carbonil)benzoico



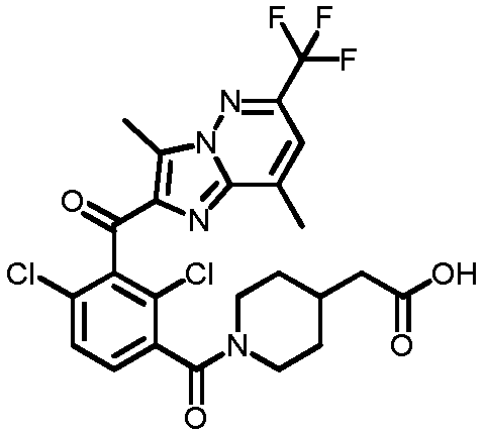
Usando un procedimiento similar al Ejemplo AD, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carbonil)benzoico (347 mg, 43%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (420 mg, 1 mmol) (Ejemplo CZ, Etapa 2). LC/MS (Método g): Rt = 1,78 min; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 13,67 (ancho,1H), 7,92 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)

Etapa 2: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



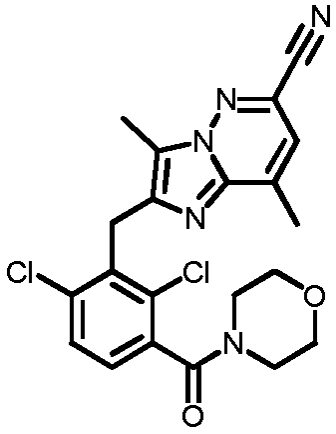
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)im-idazo[1,2-*b*]piridazina-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (45 mg, 57%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carbonil)benzoico (60 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (40 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Método i): Rt = 2,33 min; MS *m*/*z*: 571 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Etapa 3: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



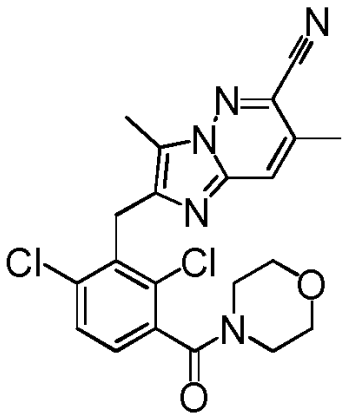
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (31 mg, 70%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (45 mg, 0,08 mmol). LC/MS (Método g): Rt = 1,66 min; MS *m*/*z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-***d*$_6$**, 400MHz): δ = 12,11 (ancho, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,59 y 7,52 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,18 (m, 2H).

Ejemplo DA: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo



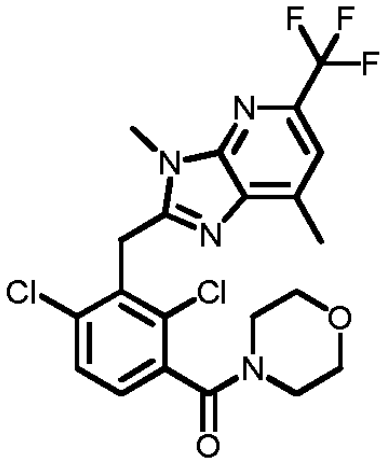
Usando un procedimiento similar al Ejemplo CI, Etapa 4, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo (41 mg, 79%) a partir de (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo CW, Etapa 3) (50 mg, 0,11 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,52min; MS *m*/*z*: 444 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,58 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,54 m (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo DB: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo

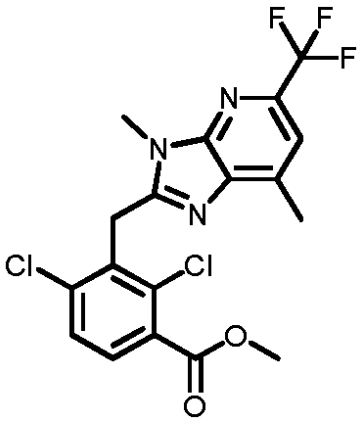


Usando un procedimiento similar al Ejemplo CI, Etapa 4, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetillimidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo (30 mg, 13%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo CY, Etapa 2) (100 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,48 min; MS *m*/*z*: 444 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,10 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (m, 3H).

Ejemplo DC: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

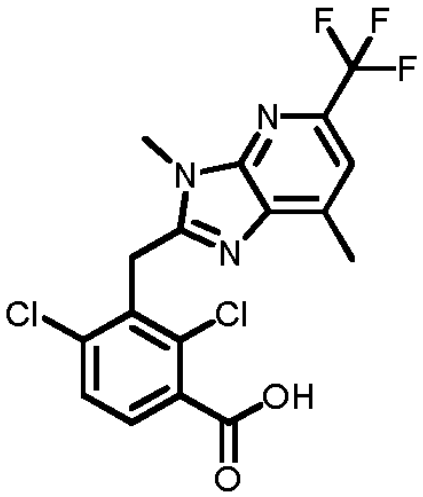


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato



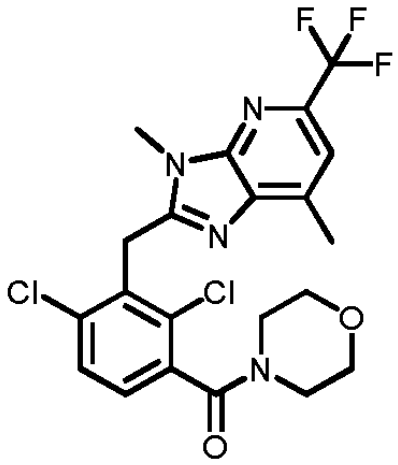
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (Ejemplo CI, Etapa 1) (350 mg, 0,878 mmol) en DMF (2,5 mL) se añadieron metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (0,333 mL, 2,63 mmol) y yoduro de cobre(I) (167 mg, 0,878 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, con solución acuosa de LiCl al 10%, con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-5% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (165 mg, 17%) como un polvo amarillo pálido. El producto se usó directamente en la siguiente etapa.
LC/MS (Método h) R_t = 2,86 min; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico



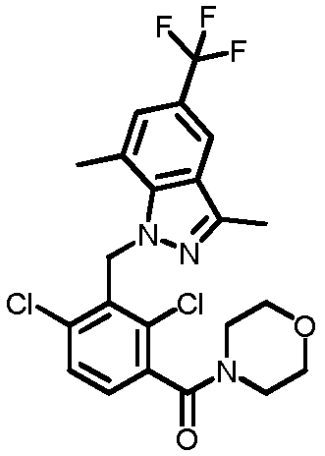
Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil) benzoico (210 mg, 94%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(tri-fluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato (230 mg, 0,53 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,15 min; MS *m*/*z*: 418 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,84 y 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,87 (m, 3H), 2,39 y 2,37 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

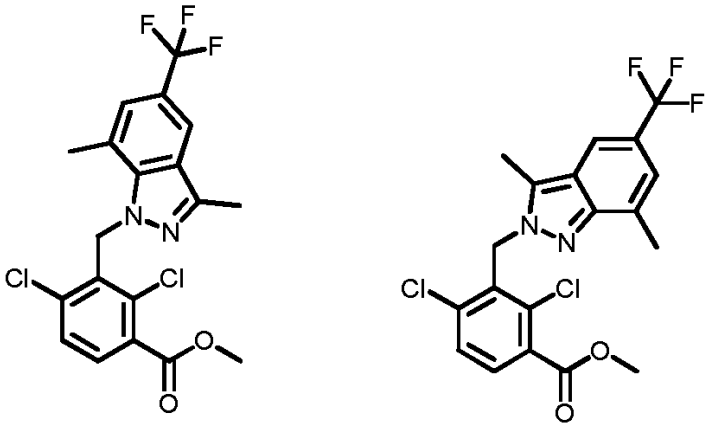


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (33 mg, 13%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (210 mg, 0,50 mmol) y morfolina (125 mg, 0,65 mmol).
LC/MS (Método g) R_t = 1,49 min; MS *m*/*z*: 487 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7,93 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,86 (m, 3H), 3,53-3,73 (m, 5H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo DD: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

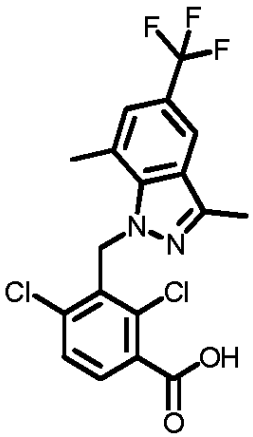


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoato y metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoato



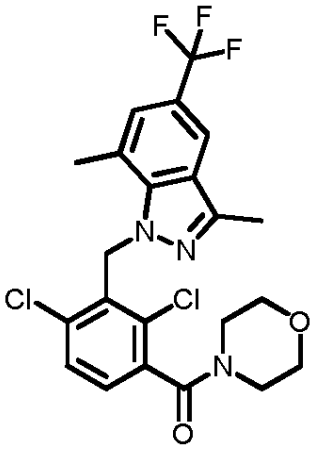
A una solución de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (Preparación #42) (140 mg, 0,654 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio (117 mg, 0,850 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (Preparación #1, Etapa B) (214 mg, 0,719 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10-20% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoato (82 mg, 17%) LC/MS (Método h) R_t = 3,39 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) y metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoato (215 mg, 49%). LC/MS (Método h) R_t = 3,28 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico



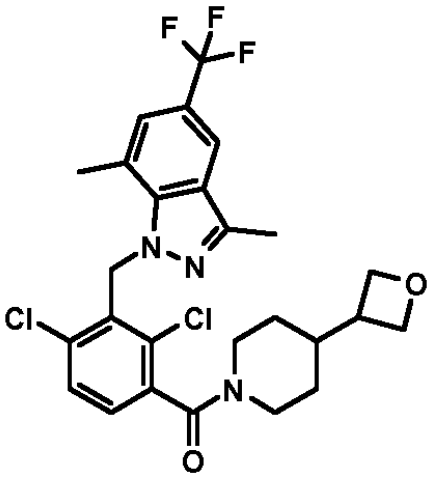
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (75 mg, 90%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-in-dazol-1-il)metil)benzoato (80 mg, 0,18 mmol).
LC/MS (Método h) R_t = 2,93 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



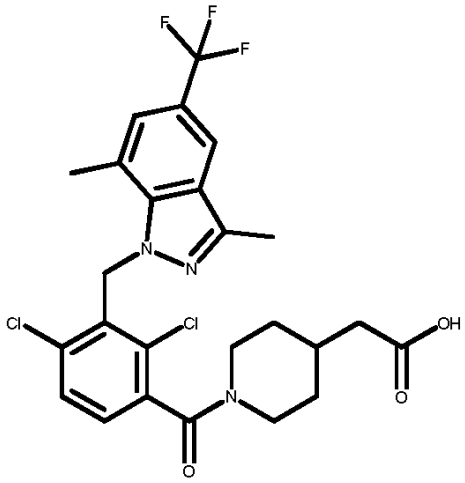
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (25 mg, 30%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (70 mg, 0,17 mmol) y morfolina (29 mg, 0,33 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,83 min; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,00 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5,97 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)

Ejemplo DD-1: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metanona

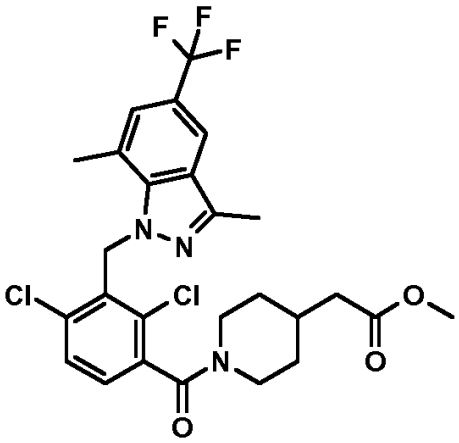


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metanona (128 mg, 72%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (133 mg, 0,32 mmol) (Ejemplo DD, Etapa 1) y 4-(oxetan-3-il) piperidina (58 mg, 0,41 mmol). LC/MS (Método g): Rt = 1,91 min; MS *m*/*z*: 540 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,61 y 7,60 (d, *J* =8,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 y 7,37 (d, *J* =8,3 Hz, 1H), 5,99 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,39 y 2,38 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 0,96 (m, 2H).

Ejemplo DE: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

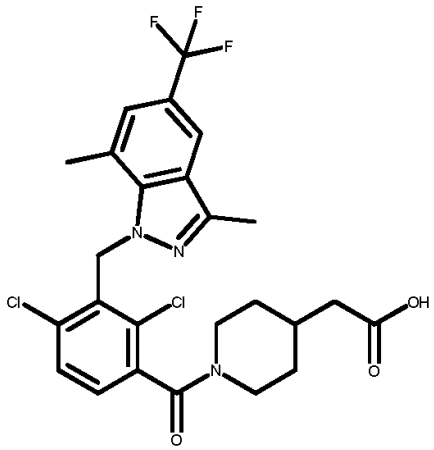


Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-in-dazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (90 mg, 73%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (Ejemplo DD, Etapa 2) (92 mg, 0,22 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (51 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,59 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,60 y 7,59 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 y 7,36 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,90 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

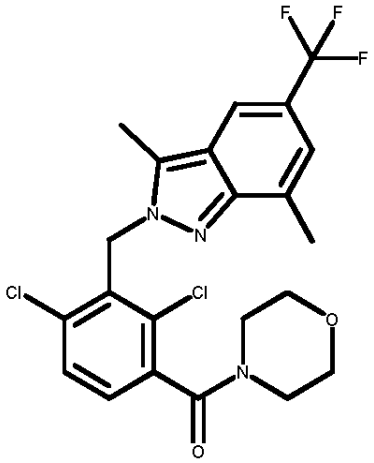
Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



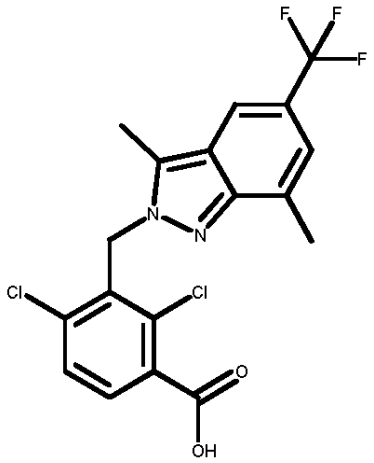
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-in-dazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (64 mg, 71%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (90 mg, 0,16 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,77 min; MS

m/*z*: 542 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,09 (ancho, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 y 7,36 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,96 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,10 (m, 2H).

Ejemplo DF: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

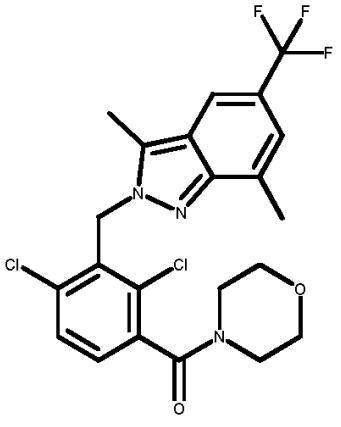


Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoico



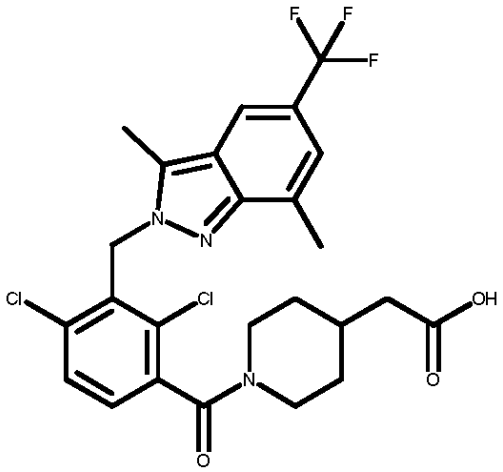
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoico (160 mg, 76%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoato (Ejemplo DD, Etapa 1) (200 mg, 0,46 mmol). LC/MS (Método h) R_t = 2,81 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,68 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

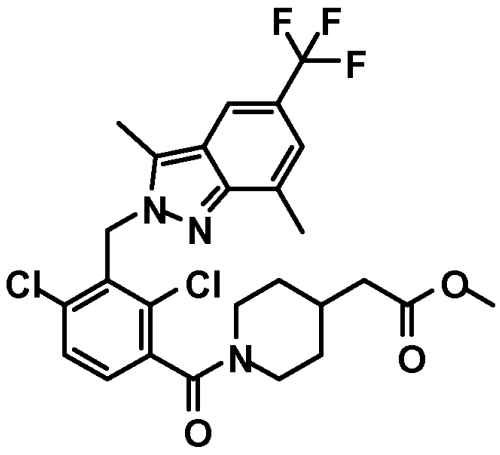


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (153 mg, 82%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoico (156 mg, 0,37 mmol) y morfolina (65 mg, 0,75 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,78 min; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,81 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo DG: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

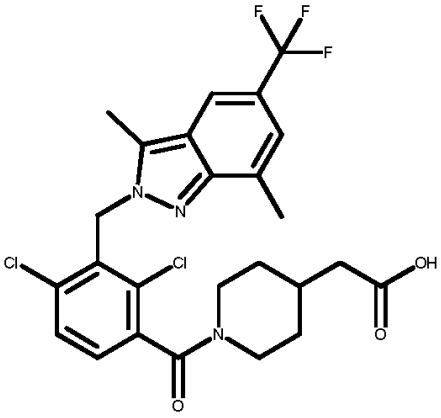


Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



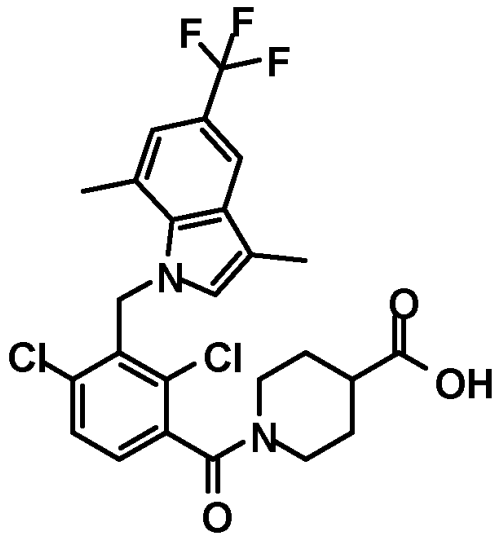
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-in-dazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (192 mg, 56%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo DF, Etapa 1) (237 mg, 0,56 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (132 mg, 0,68 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,52 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,63 y 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,46 y 7,38 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 2,79 (m,1H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

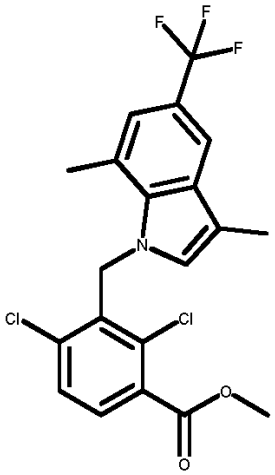


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (170 mg, 89%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (190 mg, 0,34 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,71 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,46 y 7,38 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,73-5,91 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,10 (m, 2H).

Ejemplo DH: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

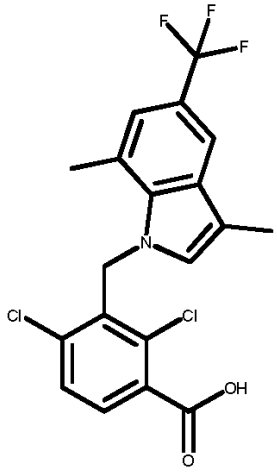


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato



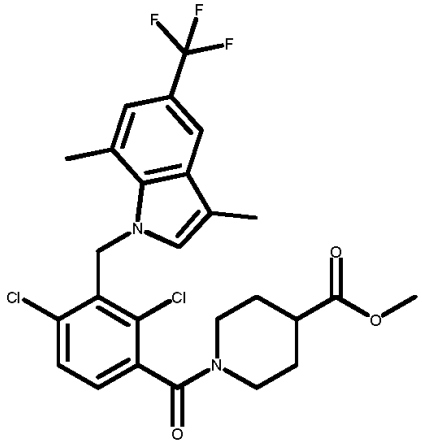
A una solución de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (Preparación #43) (90 mg, 0,422 mmol) en DMF (1,1 mL) y enfriada a 0 °C se añadió hidruro de sodio (18,57 mg, 0,464 mmol). Después de 30 minutos de agitación, se añadió metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (Preparación #1, Etapa B) (126 mg, 0,422 mmol) y la agitación continuó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 0-5% en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (100 mg, 53%) como un polvo blanco. LC/MS (Método i): R_t = 2,86 min; MS *m*/*z*: 430 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,88 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



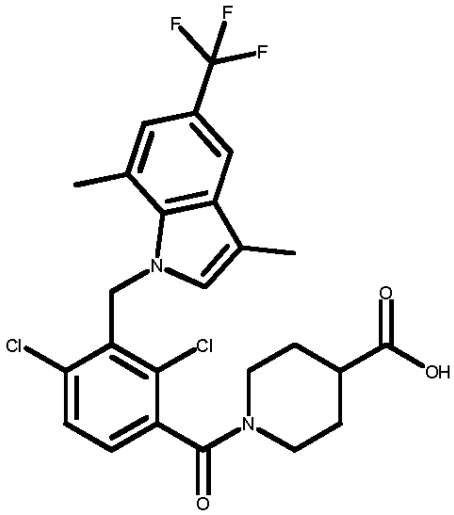
Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (90 mg, 93%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (100 mg, 0,23 mmol).
LC/MS (Método i): R_t = 2,57 min; MS *m*/*z*: 416 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Etapa 3: metil 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (84 mg, 72%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (90 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de metil piperidina-4-carboxilato (43 mg, 0,24 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,69 min; MS *m*/*z*: 541 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,55 y 7,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,56 (m, 1H), 5,90 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,62 y 3,60 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,94-3,15 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,18 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,50 (m, 2H)

Etapa 4: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, ácido 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico (67 mg, 82%) se preparó a partir de metil 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (84 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,87 min; MS *m/z*: 527 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,30 (ancho, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 y 7,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,57 y 6,55 (d, 1H), 5,90 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,49 (m, 2H).

Tabla DH. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (Ejemplo DH, Etapa 2) usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo DH, Etapa 3, con la amina apropiada.

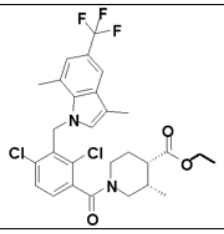
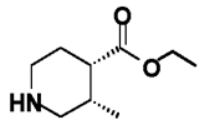
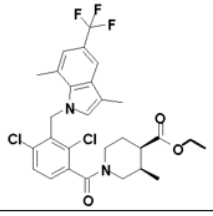
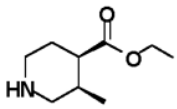
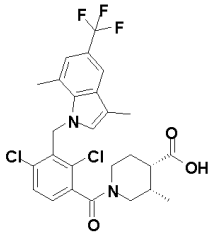
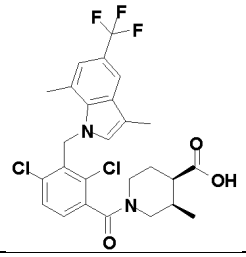
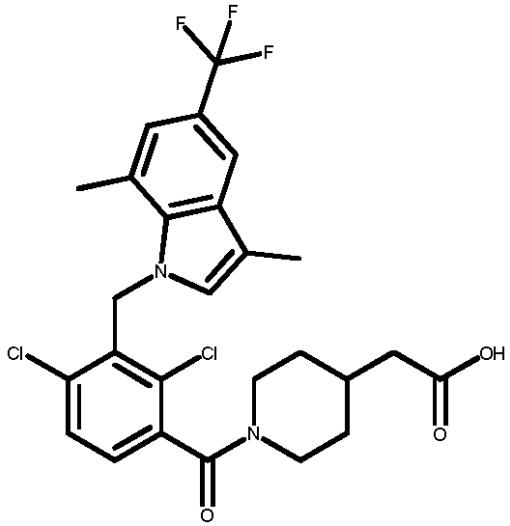
Ejemplo #	**Producto**	**Amina**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
DH-1		 (Preparación 83)	2,41 (Método j)	569
DH-2		 (Preparación 84)	2,86 (Método i)	569

Tabla DH1. Los siguientes ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento que el Ejemplo DH, Etapa 4 con los ésteres apropiados descritos en la Tabla DH.

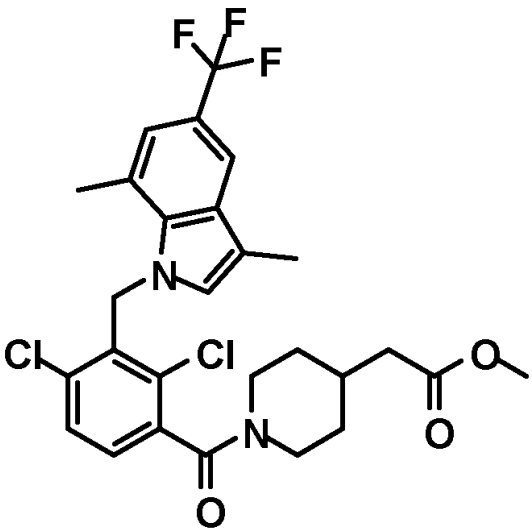
Ejemplo #	**Producto**	**Éster**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
DH1-1		DH-1	1,95 (Método g)	541

DH1-2		DH-2	1,94 (Método g)	541

Ejemplo DI: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



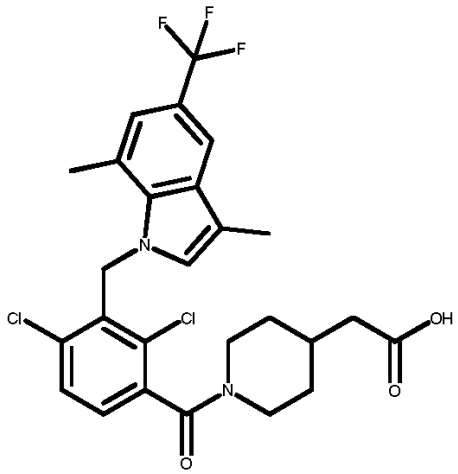
Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (120 mg, 84%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (Ejemplo DH, Etapa 2) (105 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (54 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,73 min; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$

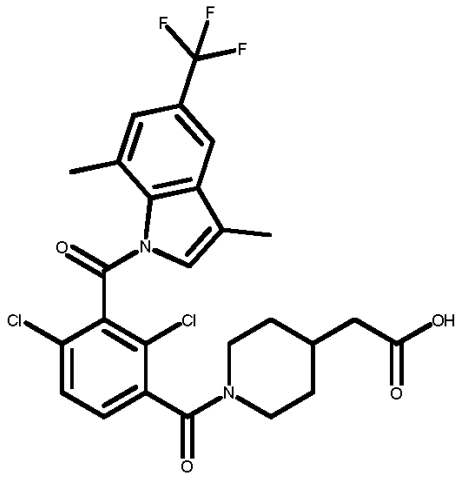
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,52 y 7,45 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,88 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,10 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

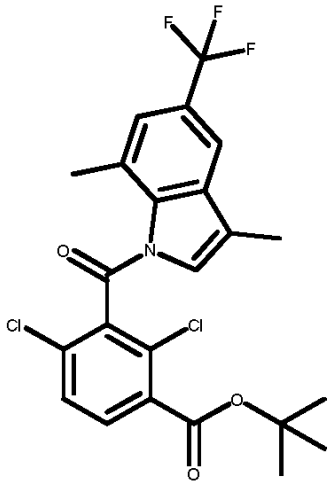


Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (70 mg, 58%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (120 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,89 min; MS *m*/*z*: 541 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,52 y 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,55 y 6,53 (s, 1H), 5,85 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,19 (m, 5H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,10 (m, 2H).

Ejemplo DJ: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il) acético

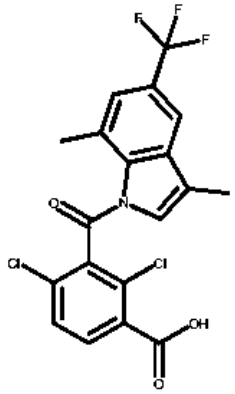


Etapa 1: terc-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato



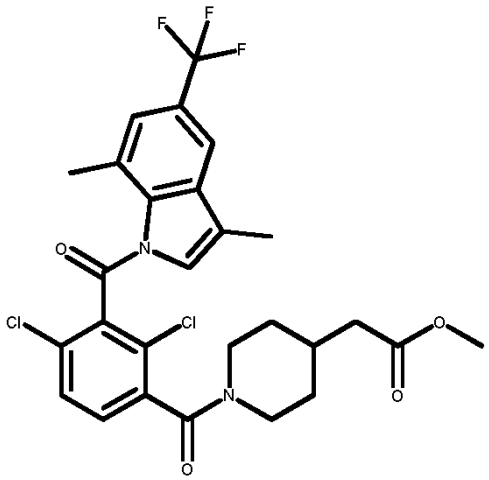
A una solución de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)- 1*H*-indol (Preparación #43) (170 mg, 0,797 mmol) en DMF (5 mL) y enfriada a °C se añadió hidruro de sodio (57,4 mg, 1,435 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Luego se añadió terc-butil 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato (Preparación #44) (443 mg, 1,435 mmol) diluido en DMF (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-10% en ciclohexano) para dar *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (300 mg, 76%) como una resina de color amarillo. LC/MS (Método j): R_t = 2,87 min; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,57 (s, 9H)

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico



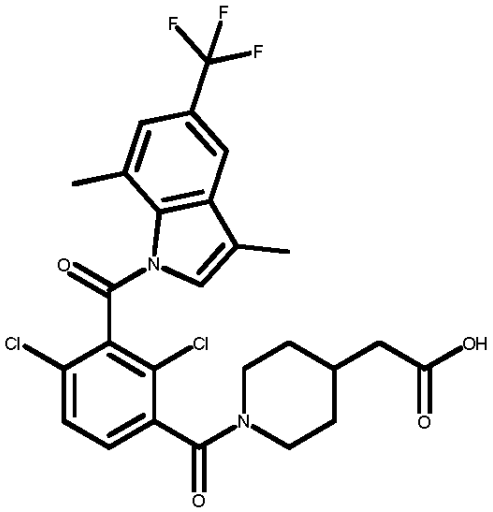
A una solución de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (300mg, 0,617 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (2,5 mL, 32,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró con tolueno a presión reducida para dar ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico (260 mg, 96%) como un sólido de color beige.
LC/MS (Método i): R_t = 2,50 min; MS *m*/*z*: 430 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,87 (ancho, 1H), 8,05 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (150 mg, 81%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico (105 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (64 mg, 0,33 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,71 min; MS *m*/*z*: 569 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,76-81 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,43, 7,37 y 7,17 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,23 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,06-1,27 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (96 mg, 65%) se preparó a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (150 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,89 min; MS *m/z*: 555 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,57-7,72 (m, 2H), 7,42, 7,37 y 7,16 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,57 y 3,26 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,23 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Tabla DJ. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de (Ejemplo DJ, Etapa 2) usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo DJ, Etapa 3, con la amina apropiada.

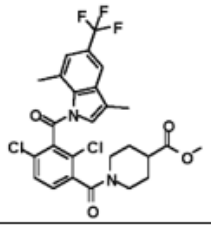
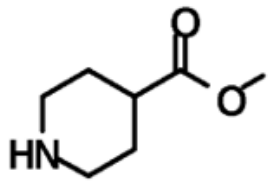
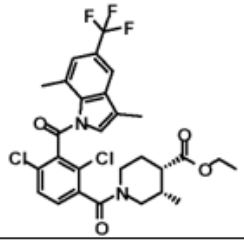
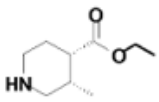
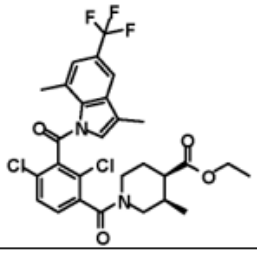
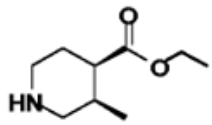
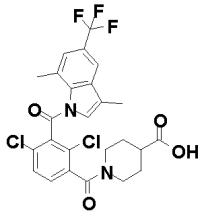
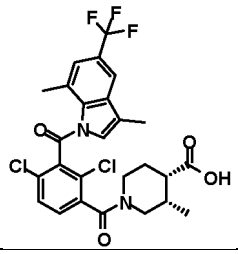
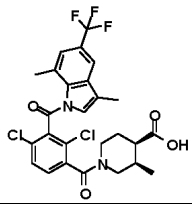
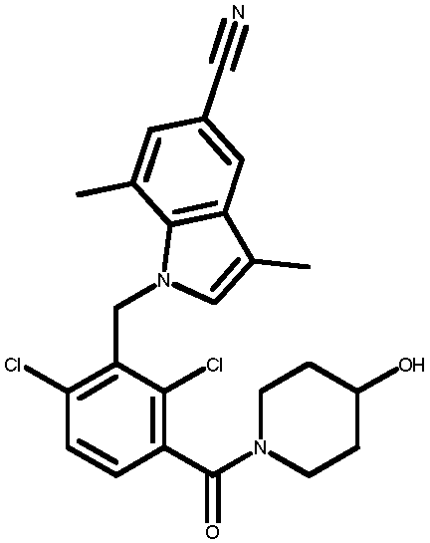
Ejemplo # #	Producto	Amina	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DJ-1			2,67 (Método i)	555
DJ-2		 (Preparación 83)	2,84 (Método i)	583
DJ-3		 (Preparación 84)	2,84 (Método i)	583

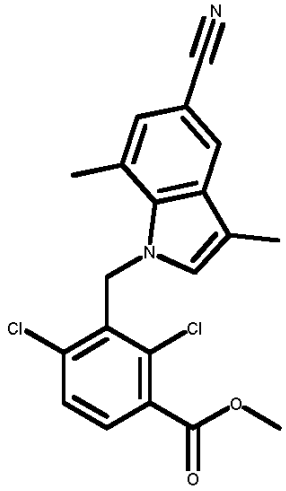
Tabla DJ1. Los siguientes ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento que el ejemplo DJ, Etapa 4, con los ésteres apropiados descritos en la Tabla DJ.

Ejemplo #	Producto	Éster	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DJ1-1		DJ-1	1,87 (Método g)	541
DJ1-2		DJ-2	1,94 (Método g)	555
DJ1-3		DJ-3	1,94 (Método g)	555

Ejemplo DK: 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo

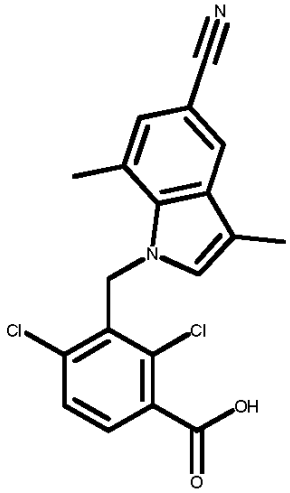


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato



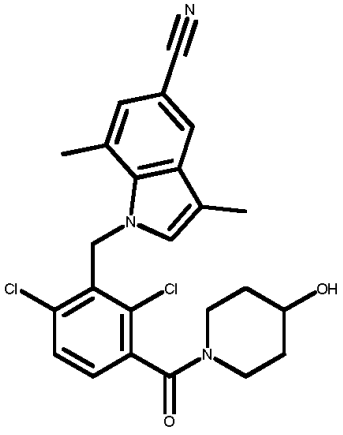
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DH, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (262 mg, 56%) se preparó a partir de 3,7-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo (Preparación #45) (242 mg, 0,87 mmol) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (Preparación #1, Etapa B) (466 mg, 1,56 mmol). El compuesto se usa directamente en el siguiente Etapa LC/MS (Método i): R_t = 2,58 min; MS *m*/*z*: 387 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



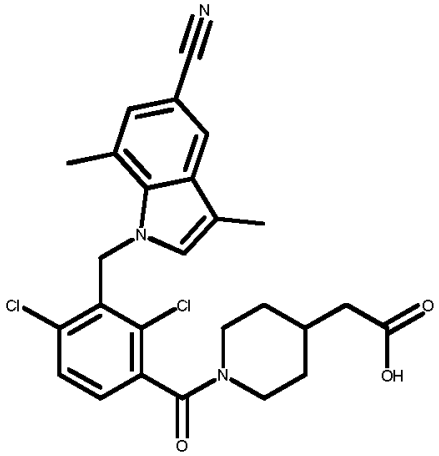
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 90%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (113 mg, 0,29 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,22 min; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,56 (d, *J*=1 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,15 (d, *J*=1 Hz, 3H).

Etapa 3: 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo

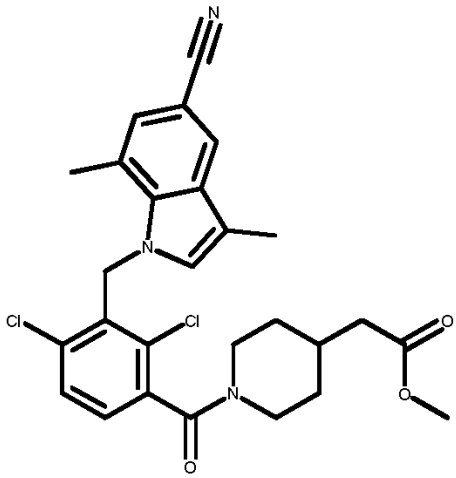


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo (48 mg, 65%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (60 mg, 0,16 mmol) y 4-hidroxipiperidina (19,5 mg, 0,19 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,54 min; MS *m*/*z*: 456 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,69 y 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,49 y 7,48 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=1 Hz, 1H), 6,57 y 7,56 (d, *J*=1 Hz, 1H), 5,88 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,88 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 137 (m, 2H).

Ejemplo DL: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

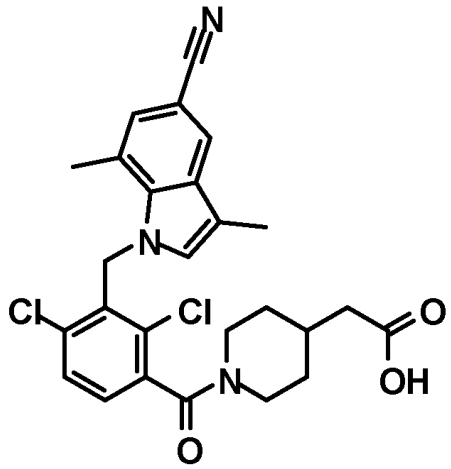


Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



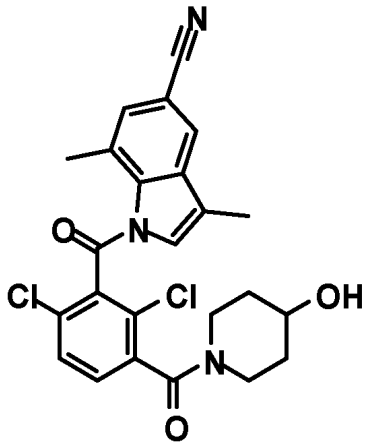
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (111 mg, 99%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-*1H* -indol-1-il)metil)benzoico (Ejemplo DK, Etapa 2) (80 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (49,8 mg, 0,27 mmol). El compuesto se usa directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método i): R_t = 2,43 min; MS *m*/*z*: 512 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

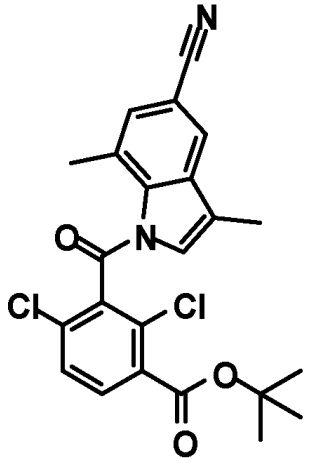


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (51 mg, 45%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (110 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,62 min; MS *m*/*z*: 498 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,09 (ancho, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,69 y 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,52 y 7,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,58 y 6,55 (s, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,16 (m, 5H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo DM: 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)benzoil)-3,7-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo



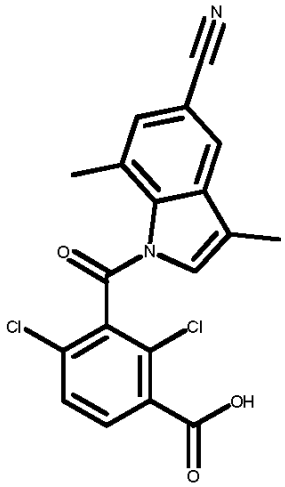
Etapa 1: terc-butil 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 1, *terc*- butil 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (290 mg, 75%) se preparó a partir de 3,7-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo (Preparación #45) (242 mg,

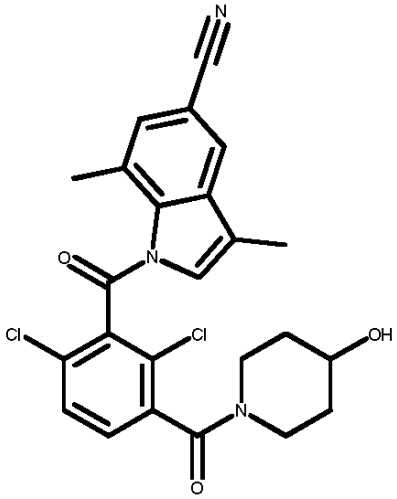
0,87 mmol) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato (Preparación #44) (483 mg, 1,56 mmol). El producto se usa directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método i): R_t = 2,87 min; MS *m*/*z*: 443 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico



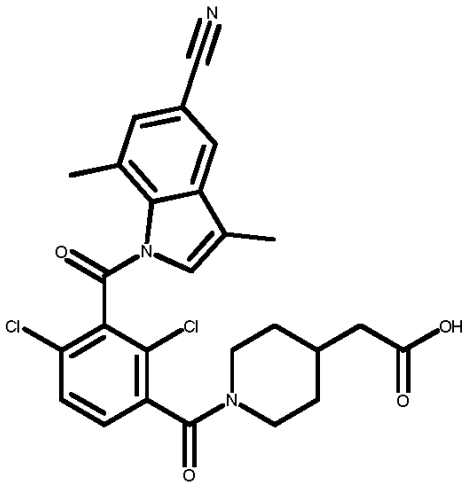
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico (232 mg, 82%) se preparó a partir de *terc*- butil 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbon-il)benzoato (290 mg, 0,65 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,17 min; MS *m*/*z*: 387 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,91 (ancho, 1H), 8,05 (d, *J* =8,6 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,81 (d, *J* =8,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,27 (d, *J* =1,3 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,19 (d, *J*=1,3 Hz, 3H).

Etapa 3: 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)benzoil)-3,7-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo

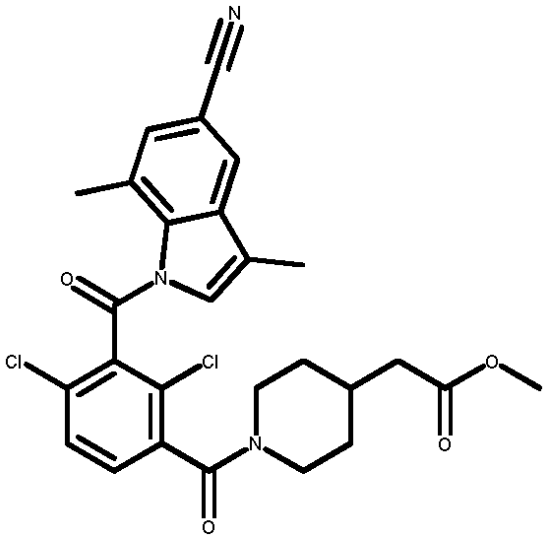


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)benzoil)-3,7-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo (65 mg, 45%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico (113 mg, 0,3 mmol) y 4-hidroxipiperidina (36,4 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,54 min; MS *m*/*z*: 470 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,03 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45, 7,41 y 7,19 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,35 (m, 2H).

Ejemplo DN: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

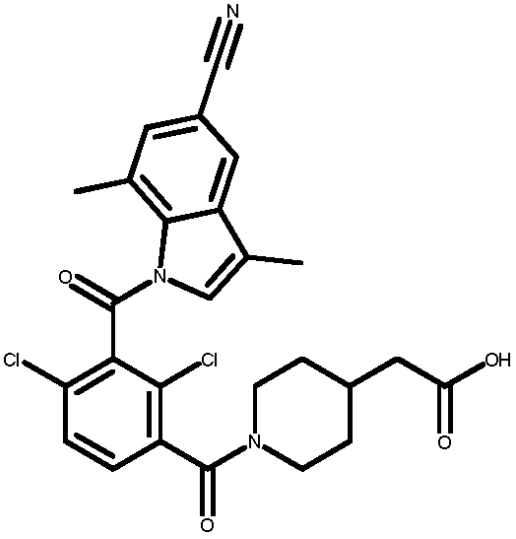


Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



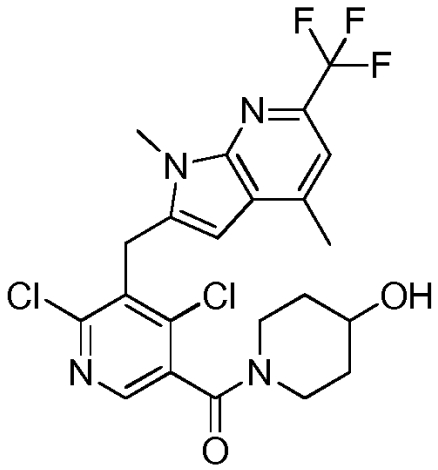
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (140 mg, 72%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico (Ejemplo DM, Etapa 2) (115 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (69 mg, 0,35 mmol). El producto se usa directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método i): R_t = 2,42 min; MS *m*/*z*: 526 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

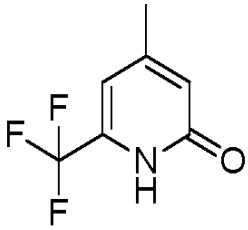


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (123 mg, 85%) se preparó a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (138 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,18 min; MS *m*/*z*: 512 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 y 7,39 y 7,19 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,18 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Ejemplo DO: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

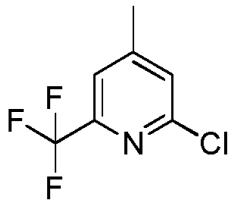


Etapa 1: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona



Se enfrió una solución de CHCl3 (1,25 L) a aproximadamente 0 °C y se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,141 L, 1012 mmol) seguido de la adición de cloruro de 3-metilbut-2-enoilo (0,094 L, 843 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (0,259 L, 1856 mmol) de modo que la temperatura interna se mantuvo por debajo de aproximadamente 10 °C (exotérmica). Después de la adición, la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1 hora y luego se calentó a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 L), NaHCO3 saturado (1 L), agua/salmuera (1:1, 500 mL), se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético (1,250 L) y se añadió ácido acético/sal de amoniaco (130 g, 1687 mmol). El matraz de reacción se tapó con un globo y la mezcla se calentó a aproximadamente 115 °C durante la noche. Después de aproximadamente 20 h, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 40 °C y se concentró al vacío. El jarabe se vertió en agua (~ 2 L) con agitación. Después de aproximadamente 1 h, los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (101 g, 68%) como un sólido color canela. LC/MS (Método a) R_t = 1,59 min.; MS *m*/*z*: 178 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

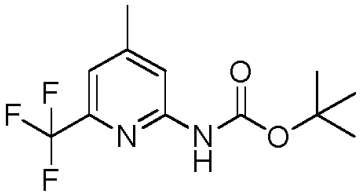
Etapa 2: 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina



Un matraz de 50 mL en forma de pera equipado con un cabezal de destilación de recorrido corto se cargó con 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (20 g, 113 mmol). Al matraz se añadió dicloruro fenilfosfónico (19,2 mL, 135 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 160 °C. Después de aproximadamente 3 h, la presión sobre la mezcla de reacción se redujo lentamente a 100 mBar y la destilación comienza con una temperatura del cabezal de aproximadamente 120-130 °C. Periódicamente, cuando la destilación había disminuido significativamente, la presión sobre la mezcla de reacción se redujo a 80 mBar y la temperatura del baño se elevó a aproximadamente 170 °C. Después

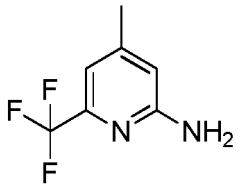
de aproximadamente 3 h, la destilación había dejado de proporcionar 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (12 g, 54 %). LC/MS (Método a) R_t = 2,4 min.; MS *m*/*z*: 196 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 7,79 (s, 1 H), 7,71 (s, 1H), 2,43 (s, 3 H).

Etapa 3: *terc*-butil (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il) carbamato



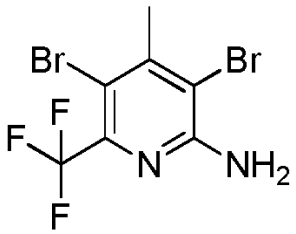
Un matraz cargado con 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (35,1 g, 180 mmol), carbamato de *terc*-butilo (42,1 g, 359 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,11 g, 4,49 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (X-Phos) (4,28 g, 8,98 mmol) y carbonato de cesio (205 g, 629 mmol) se evacuó y se llenó con N_2 (repetido 3 veces) antes de la adición de 1,4-dioxano desgasificado (350 mL). La mezcla se calentó luego a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad para dar un aceite de color rojo oscuro. El material se usó sin purificación adicional, suponiendo un rendimiento del 100%. LC/MS (Método a) R_t = 2,71 min.; MS *m*/*z*: 275 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,13 (s, 1H), 7,90 (dt, *J* = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 7,34 (*dd*, *J*= 1,3, 0,7 Hz, 1H), 2,38 (t, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 4: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



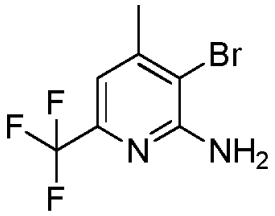
Una mezcla de *terc*-butil (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il) carbamato (49,6 g, 180 mmol) y cloruro de hidrógeno (4M en dioxano) (597 mL, 2388 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se filtró. El insoluble se lavó con EtOAc y el filtrado se diluyó con EtOAc y se extrajo con HCl 6N (3x). La capa acuosa se lavó con DCM (4 x 100 mL) y después se ajustó a pH 8 con la adición de Na_2CO_3 lentamente. El sólido de color amarillo brillante se recogió por filtración y se lavó con agua. Después, el sólido se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró casi hasta la sequedad. El sólido se trituró con éter de petróleo y se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó al aire para dar 4-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (27,7 g, 88%) como un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (Método a) R_t = 1,92 min.; MS *m*/*z*: 177 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,72 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,35 (s, 2 H), 2,20 (s, 3 H).

Etapa 5: 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



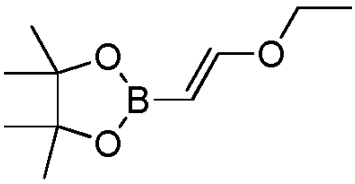
Una mezcla de 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (31,4 g, 179 mmol) y NBS (66,7 g, 375 mmol) en ACN (250 mL) se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 2 h. Al matraz de reacción se añadió agua (~500 mL). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire durante aproximadamente 5 minutos. El sólido se solubilizó en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró casi hasta la sequedad. El sólido se trituró con heptano y se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56,9 g, 96%) como un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método a) R_t = 2,55 min.; MS *m*/*z*: 333 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,90 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Etapa 6: 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



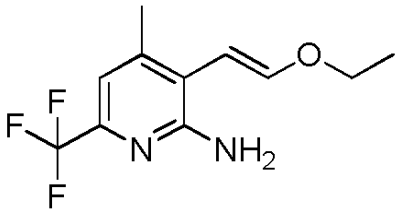
A una solución de color naranja clara de 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56,98 g, 171 mmol) en THF (570 mL) a aproximadamente -78 °C se añadió n-butil litio (2,5 M en hexano) (68,3 mL, 171 mmol) gota a gota (convertido en una solución marrón). La mezcla se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 45 minutos. LCMS indicó solo conversión parcial y se añadió gota a gota una segunda porción de BuLi (2,5 M en hexano) (20,48 mL, 51,2 mmol). Se añadió gota a gota una tercera porción de butil litio (2,5 M en hexano) (13,65 mL, 34,1 mmol) para completar la conversión al producto. El matraz de reacción se transfirió a un baño de agua con hielo y se añadieron rápidamente 20 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH_4Cl saturado y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró casi hasta la sequedad. El sólido se trituró con heptano y se recogió por filtración, se lavó con hepano para dar la primera cosecha de producto como un sólido de color blanquecino (38,9 g, 85%). El filtrado se concentró hasta la sequedad y se añadió heptano. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con heptano y se secó para dar la segunda cosecha de producto como un sólido de color amarillo pálido (1,9 g, 3%). LC/MS (Método a) R_t = 2,29 min.; MS *m*/*z*: 255 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,96 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 2,32 (s, 3 H).

Etapa 7: (*E*)-2-(2-Etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo, etoxietileno, solución al 50% en hexanos (100 g, 710 mmol) y DCM (996 mL) se agitó a aproximadamente 0-5 °C. A la solución agitada se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (113 mL, 781 mmol) en una porción seguido de la adición de bis(ciclopentadienil)circonio hidrido-cloruro (9,16 g, 35,5 mmol) a aproximadamente 0-5 °C. La suspensión (naranja) se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La disolución ocurrió dentro de aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (rojo muy oscuro). A la solución de reacción se añadió éter (2L) y la solución se lavó con solución saturada acuosa de NH_4Cl. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, se añadió DCM mínimo (100 mL) y la solución se filtró a través de una almohadilla de alúmina, cubierta con Celita. La alúmina se lavó con DCM y el disolvente del filtrado se eliminó al vacío para producir (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (114,9 g, 82 %) como un aceite rojo muy oscuro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,05 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 3,83 (q, 2 H), 1,30 (t, 3 H), 1,28 (s, 12 H).

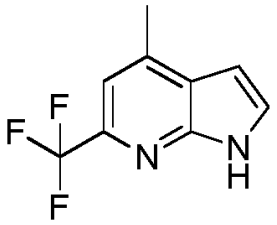
Etapa 8: (*E*)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Un matraz cargado con 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (38,3 g, 143 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (56,5 g, 285 mmol), diacetoxipaladio (0,960 g, 4,28 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (Xphos) (4,28 g, 8,98 mmol) y carbonato de cesio (116 g, 356 mmol) se desgasificó con N_2 durante 15 min antes de la adición de 320 mL 1,4-dioxano desgasificado/H_2O (4:1). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Al residuo se añadió heptano y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con heptano para dar un sólido de color blanquecino (1,45 g). El filtrado se concentró hasta la sequedad nuevamente para dar un aceite negro espeso que se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se observó una formación significativa de sólidos y el sólido se diluyó con heptano, se sonicó y se filtró, se lavó con heptano para dar un sólido marrón claro (15,2 g, 42%). El filtrado se concentró hasta la sequedad para dar un aceite negro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 0-25%/heptano durante 30 minutos). El producto que contenía fracciones se concentró casi hasta la sequedad. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de heptano y se secó para dar la segunda cosecha de producto como un sólido de color amarillo claro (12,7 g, 35%). LC/MS (Método 1) R_t = 1,48

min.; MS *m*/*z*: 247 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,45 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

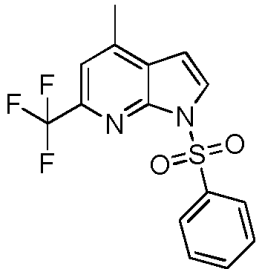
Etapa 9: 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Una mezcla de (*E*)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27,9 g, 113 mmol) y ácido acético (130 mL) se calentó a aproximadamente 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar la primera cosecha de producto.

El filtrado se concentró hasta aproximadamente 50 mL y el sólido se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar la segunda cosecha de producto. Ambos parecían de una pureza similar y, por lo tanto, se combinaron. El filtrado todavía tenía algo de producto y se dejó a un lado. El sólido se suspendió en aproximadamente 250 mL de EtOAc y se calentó a reflujo para disolverse. La mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió heptano. El sólido se recogió por filtración al vacío, se secó para dar el producto como un sólido de color blanquecino (19,8 g, 87%). LC/MS (Método 1-3) R_t = 1,30 min.; MS *m*/*z*: 201 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,13 -11,98 (br, 1H), 7,67 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 3,5, 1,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Etapa 10: 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina

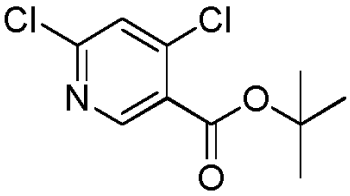


A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (4,35 g, 109 mmol) en DMF (40 mL) a aproximadamente 0 °C se añadió una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (19,8 g, 99 mmol) bajo N_2. Después de la adición, se retiró el baño de agua con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se enfrió nuevamente a aproximadamente 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (13,27 mL, 104 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora.

La reacción se inactivó con la adición de 100 mL de solución saturada de NH_4Cl seguido de la adición de 350 mL de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 2 días para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se disolvió en EtOAc, se filtró a través de 70 g de gel de sílice y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El sólido se trituró con EtOAc/heptano para dar la primera cosecha de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (28,5 g, 85 %) como sólido blanco.

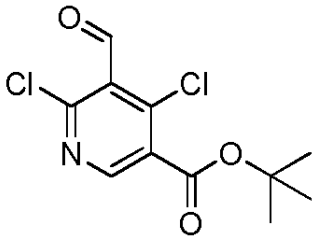
El filtrado se concentró hasta la sequedad y el sólido se trituró con éter/hepatano. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar la segunda cosecha de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(tri-fluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3,65 g, 11%) como un sólido de color blanquecino. LC/MS (Método 1-3) R_t = 1,84 min.; MS *m*/*z*: 341 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,15 -8,07 (m, 3H), 7,75 -7,67 (m, 1H), 7,64 -7,56 (m, 3H), 7,03 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Etapa 11: *terc*-butil 4,6-dicloronicotinato



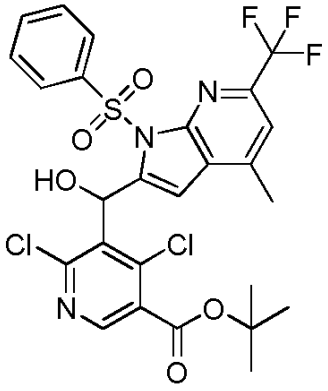
Una mezcla de ácido 4,6-dicloronicotínico (8,2 g, 42,7 mmol) y BOC_2O (19,83 mL, 85 mmol) en THF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente, después se añadió DMAP (1,044 g, 8,54 mmol) a la solución. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 1 h. La muestra se depositó sobre gel de sílice y se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 5%/heptano. Las siguientes fracciones se recogieron para dar *terc*-butil 4,6-dicloronicotinato (10 g, 94 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 1,61 (s, 9 H).

Etapa 12: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formilnicotinato



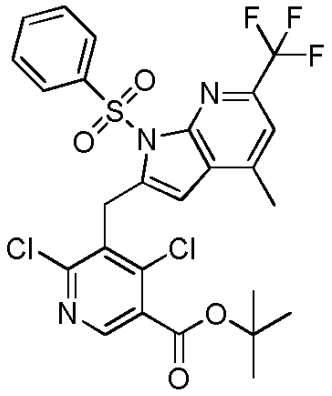
El *terc*-butil 4,6-dicloronicotinato (10 g, 40,3 mmol) se disolvió en THF (100 mL), se agitó y se enfrió a aproximadamente -78 °C. A la solución se añadió LDA (22,2 mL, 44,3 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de aproximadamente -70 °C. La solución resultante se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 10 minutos. Luego se añadió formiato de metilo (4,94 mL, 81 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se vertió en NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón. La muestra se depositó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 2%/heptano. Se recogieron las siguientes fracciones para dar *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formilnicotinato (5,0 g, 45% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,47 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 1,65 (s, 9 H).

Etapa 13: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]pi-ridin-2-il)metil)nicotinato



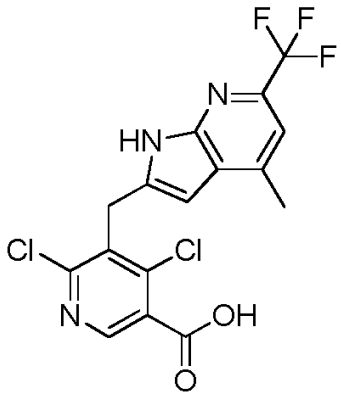
Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo CL, Etapa 1, *tert*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato se preparó a partir de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (6,0 g, 17,6 mmol) y *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formilnicotinato (5,35 g, 19,4 mmol). LC/MS (Método 1-3) R_t = 2,15 min.; MS *m*/*z*: 616 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,67 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 7,69 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 1,54 (s, 9 H).

Etapa 14: terc-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-2-il)metil)nicotinato



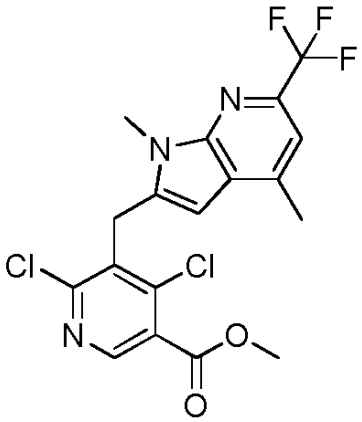
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo Z, Etapa 2, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato se preparó a partir de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato (1,51 g, 2,44 mmol). LC/MS (Método 1-3) R_t = 2,33 min.; MS *m*/*z*: 600 $[M+H]^+$.

Etapa 15: ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico



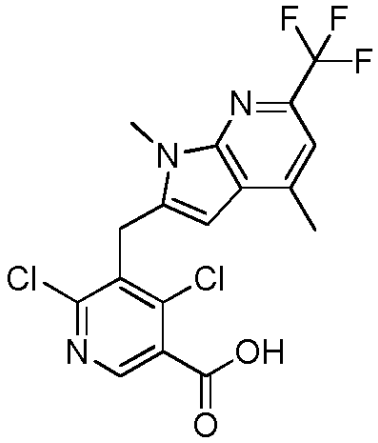
A una solución de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato (334,9 mg, 0,558 mmol) en 1,4-dioxano (7339 mL) se añadió hidróxido de sodio (2M) (1394 µL, 2,79 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó con HCl (1M). La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico (0,23 g, 100%) como un sólido de color marrón pálido. LC/MS (Método 1-3) R_t = 1,02 min.; MS *m*/*z*: 404 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,16 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,29 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 3H).

Etapa 16: metil 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato



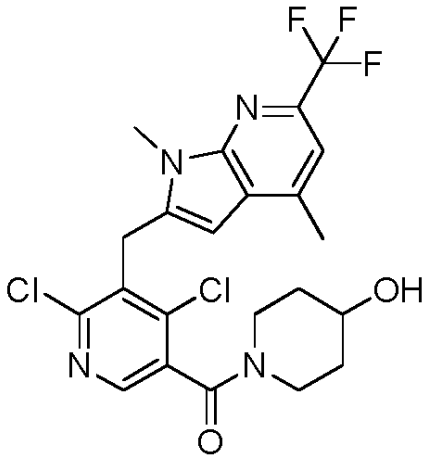
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, metil 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico (0,23 g, 0,567 mmol) LC/MS (Método 1-3) R_t = 2,01 min.; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$.

Etapa 17: ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil) nicotínico



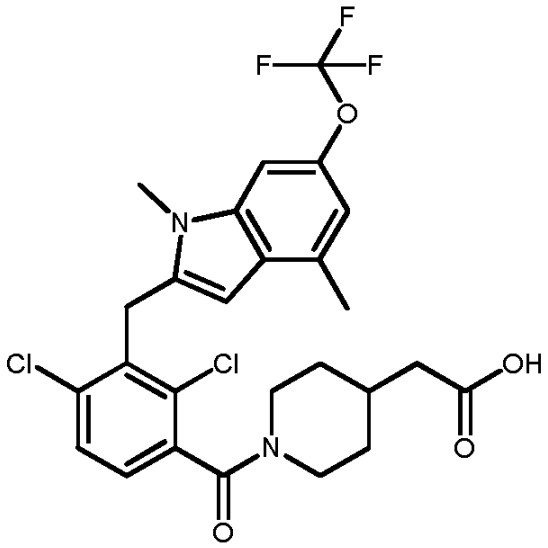
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico se preparó a partir de metil 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato (0,25 g, 0,578 mmol) LC/MS (Método 1-3) R_t = 1,14 min.; MS *m*/*z*: 418 $[M+H]^+$.

Etapa 18: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

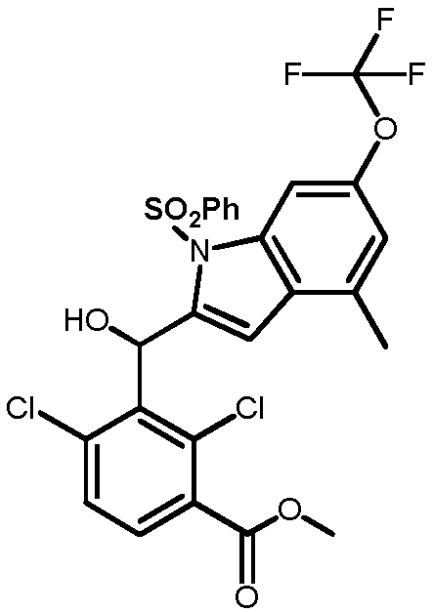


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico (0,116 g, 0,278 mmol) y piperidin-4-ol (0,042 g, 0,42 mmol). LC/MS (Método a) R_t = 2,28 min.; MS *m*/*z*: 501 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,65-3,45 (m, 3 H), 3,13 (m, 2 H), 2,00 (m, 1 H), 1,87 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H).

Ejemplo DP: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

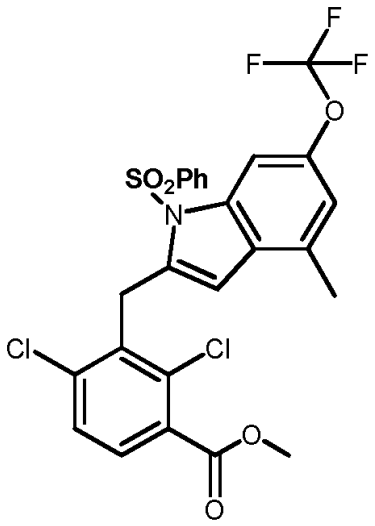


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato



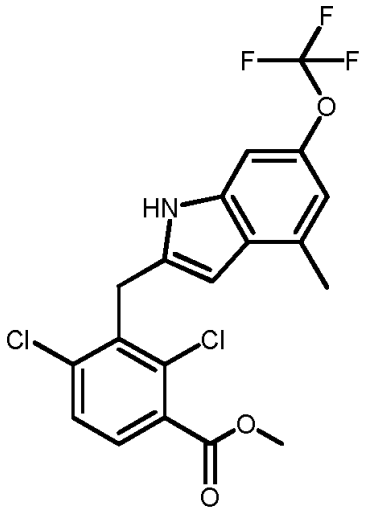
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-4-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (814 mg, 79%) se preparó a partir de N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida (Preparación #47) (800 mg, 1,75 mmol) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxi-prop-2-in-1-il)benzoato (Preparación #1) (544 mg, 2,1 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,69 min.; MS *m/z*: 646 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (dd, *J*=5,9, 1,2 Hz, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,67 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato



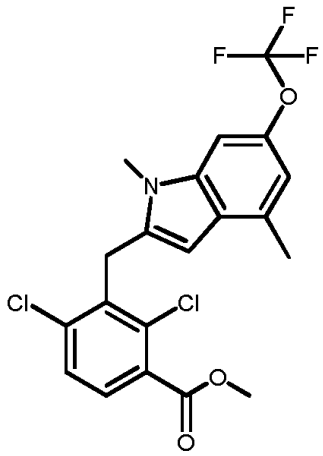
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (540 mg, 68%) a partir de metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (811 mg, 1,38 mmol). LC/MS (Método j) R_t = 2,65 min.; MS *m*/*z*: 572 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,96 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,76 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato



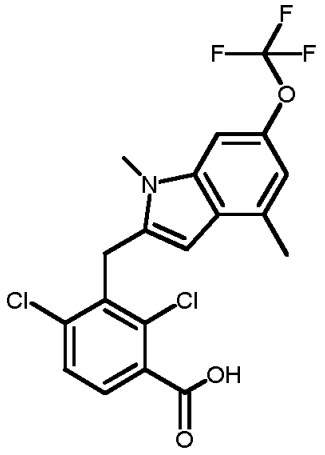
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il)metil)benzoato (408 mg, 100%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (540 mg, 0,94 mmol). LC/MS (Método j) R_t = 2,25 min.; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,26 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato



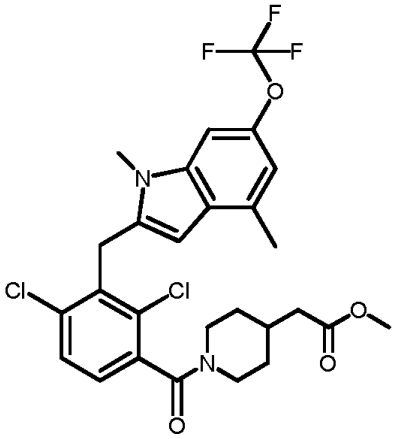
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (178 mg, 42%) se obtuvo a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (408 mg, 0,944 mmol). LC/MS (Método j) R_t = 2,42 min.; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoico (170 mg, 97 %) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (178 mg, 0,4 mmol).
LC/MS (Método i) R_t = 2,53 min.; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,60 (br, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)

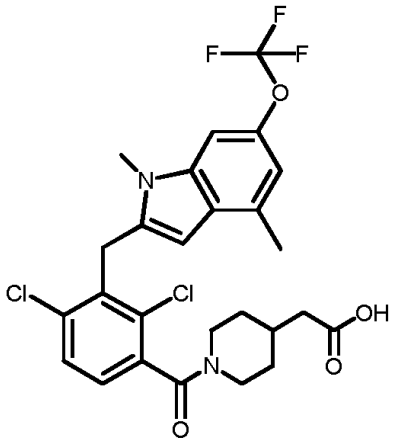
Etapa 6: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (102 mg, 96%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (54 mg, 0,28 mmol).

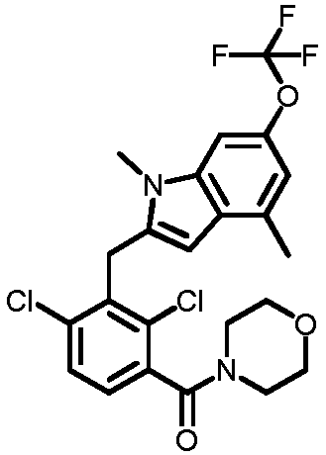
LC/MS (Método i) R_t = 2,68 min.; MS *m*/*z*: 571 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 y 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,42 y 7,37 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,59 y 5,56 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,85 y 3,84 (s, 3H), 3,59 y 3,55 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,31 y 2,30 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 7: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



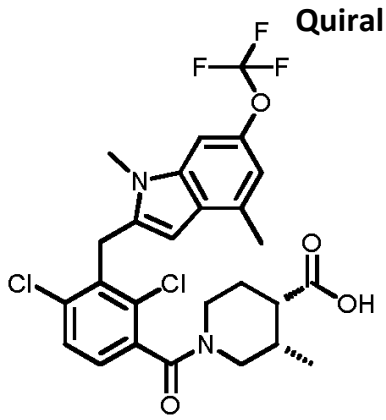
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (90 mg, 89%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (102 mg, 0,18 mmol).
LC/MS (Método g) R_t = 1,88 min.; MS *m*/*z*: 557 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (m, 1H), 7,66 y 7,65 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,43 y 7,36 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,59 y 5,56 (s, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,84 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,31 y 2,30 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo DP-1: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

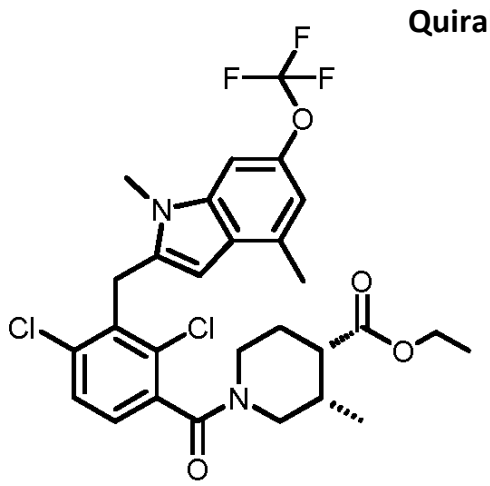


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (79 mg, 83%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0,18 mmol) (Ejemplo DP, Etapa 5) y morfolina (19 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,96 min; MS *m*/*z*: 501 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-***d*****$_6$**, 400MHz): δ 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo DP-2: ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico

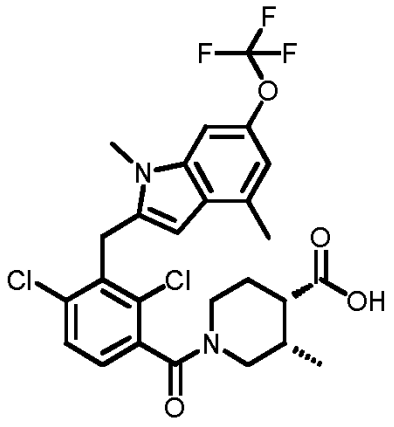


Etapa 1: (3*S*,4*S*)-etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxilato



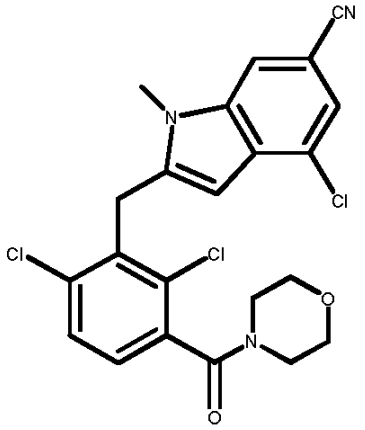
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (3*S*,4*S*)-etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxilato (166 mg, 82%) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0,18 mmol) (ejemplo DP, Etapa 5) y clorhidrato de (3*S*,4*S*)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato (108 mg, 0,52 mmol) (Preparación 83). LC/MS (Método i): Rt = 2,80 min; MS *m*/*z*: 585 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,85 y 3,84 (s, 3H), 3,16 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,16 (m, 3H), 0,82 (m, 3H).

Etapa 2: ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metil-piperidina-4-carboxílico

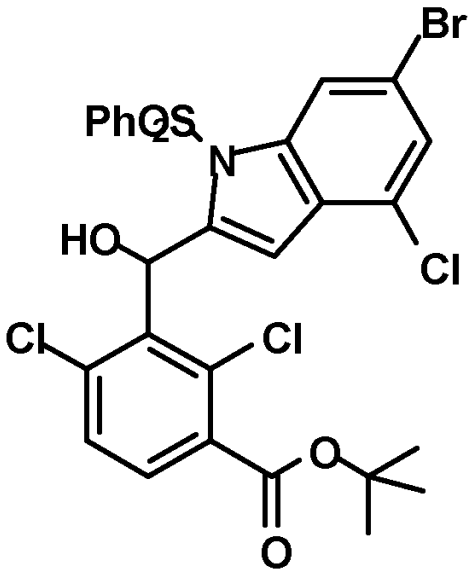


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico (72 mg, 46%) se preparó a partir de (3*S*,4*S*)-etil-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxilato (160 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Método g): Rt = 1,90 min; MS *m*/*z*: 557 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,25 (ancho, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,30 (m, 3H), 3,85 y 3,84 (s, 3H), 3,08 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,28 y 2,11 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 0,84 (m, 3H).

Ejemplo DQ: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indol-6-carbonitrilo

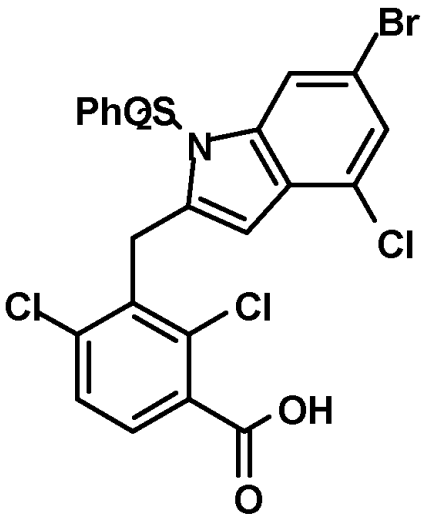


Etapa 1: terc-butil 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato



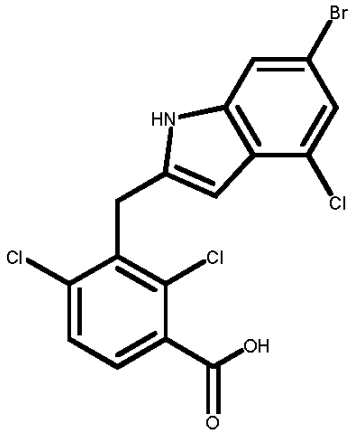
A una solución de 6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (Preparación #48) (200 mg, 0,54 mmol) en THF (1,5 mL) y enfriado a -78 °C se añadió diisopropilamida de litio (0,30 mL, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. Se añadió *terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (Preparación #33, Etapa B) (178 mg, 0,65 mmol) en solución en THF (1,5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-10% en ciclohexano) para dar *terc*-butil 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato (262 mg, 75%). LC/MS (Método j) R_t = 2,75 min.; MS *m/z*: 702 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,11 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J=6 Hz, 1H), 7,55 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 1,54 ppm (s, 9H)

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



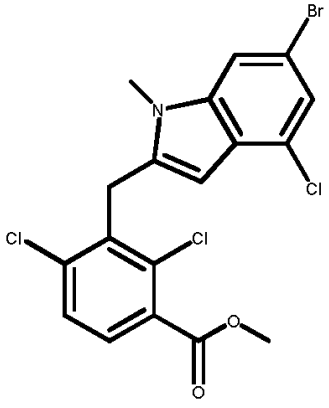
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (1,17 g, 93%) se preparó a partir de terc-butil 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-1-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato (1,42 g, 2,2 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,81 min.; MS *m*/*z*: 570 $[M-H]^{-1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,27 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 4H), 5,70 (m, 1H), 4,55 (s, 2H).

Etapa 3: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



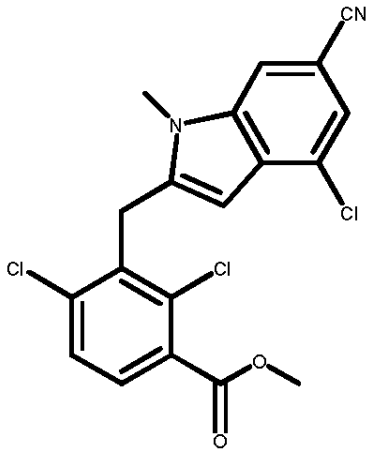
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 100%) a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (870 mg, 1,52 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 2,48 min.; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$

Etapa 4: metil 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato



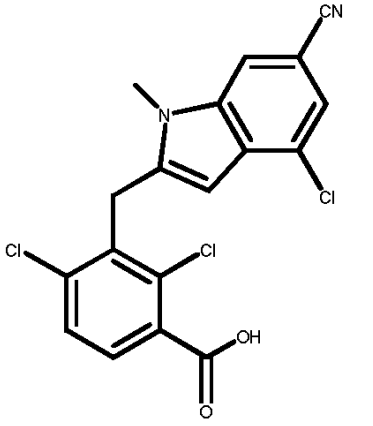
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, metil 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-1,4-diclorobenzoato (568 mg, 81%) se preparó a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 1,52 mmol).
LC/MS (Método j) R_t = 2,46 min.; MS *m*/*z*: 460 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 5: metil 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato



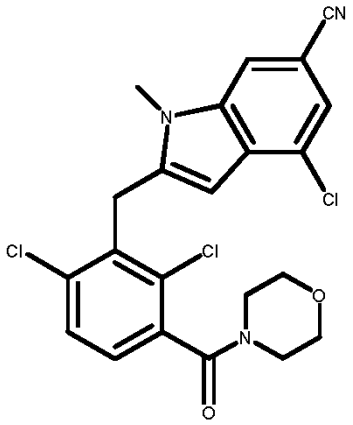
A una solución de metil 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (559 mg, 1,211 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,3 mL) se añadió cianuro de zinc (107 mg, 0,908 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (140 mg, 0,121 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-40% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato (200 mg, 40%). LC/MS (Método i) R_t = 2,59 min.; MS *m*/*z*: 405 $[M-H]^-$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,18 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 6: ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico



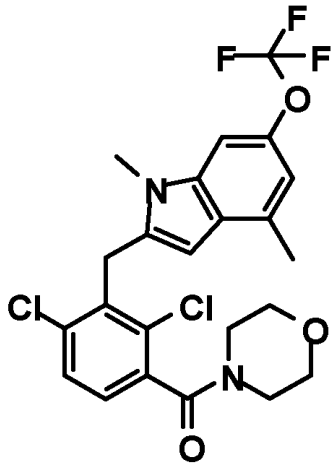
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil) benzoico (180 mg, 94%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato (198 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,25 min.; MS *m*/*z*: 393 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,60 (br, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,79 (d, *J*=8,4 Hz,, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Etapa 7: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indol-6-carbonitrilo



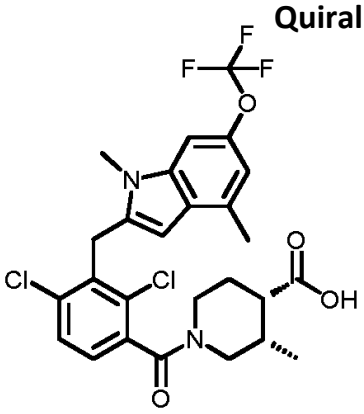
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indol-6-carbonitrilo (89 mg, 82%) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (90 mg, 0,23 mmol) y morfolina (23,9 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,69 min.; MS *m*/*z*: 462 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

Ejemplo DP-1: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

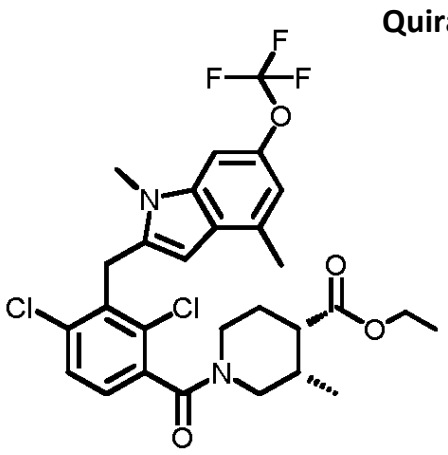


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (79 mg, 83%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0,18 mmol) (Ejemplo DP, Etapa 5) y morfolina (19 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método g): Rt = 1,96 min; MS *m*/*z*: 501 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo DP-2: ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico

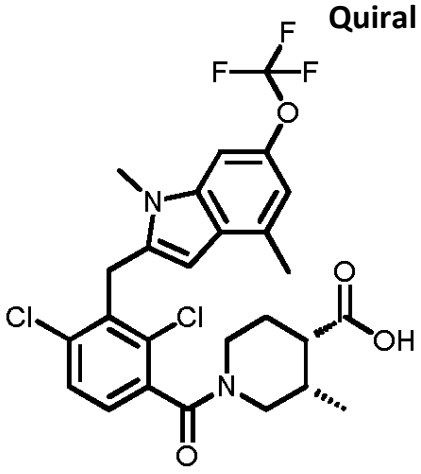


Etapa 1: (3*S*,4*S*)-etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxilato



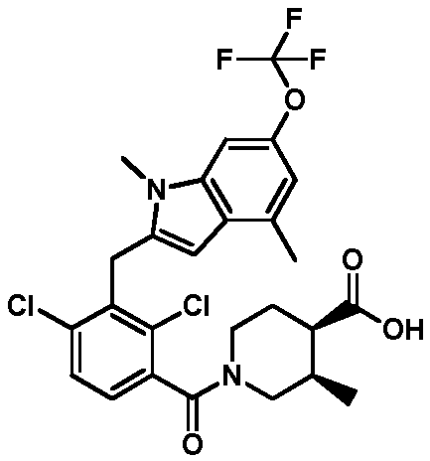
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (3*S*,4*S*)-etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxilato (166 mg, 82%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-1-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H* -indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0,18 mmol) (Ejemplo DP, Etapa 5) y clorhidrato de (3*S*,4*S*)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato (108 mg, 0,52 mmol) (Preparación 83). LC/MS (Método i): Rt = 2,80 min; MS *m*/*z*: 585 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,85 y 3,84 (s, 3H), 3,16 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,16 (m, 3H), 0,82 (m, 3H).

Etapa 2: ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metil-piperidina-4-carboxílico



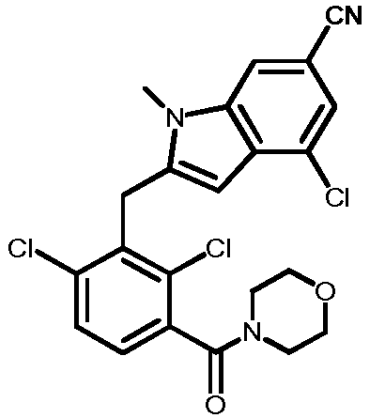
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico (72 mg, 46%) se preparó a partir de (3*S*,4*S*)-etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxilato (160 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Método g): R_t= 1,90 min; MS *m*/*z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,25 (ancho, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,30 (m, 3H), 3,85 y 3,84 (s, 3H), 3,08 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,28 y 2,11 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 0,84 (m, 3H).

Ejemplo DP-3: ácido (3*R*,4*R*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico

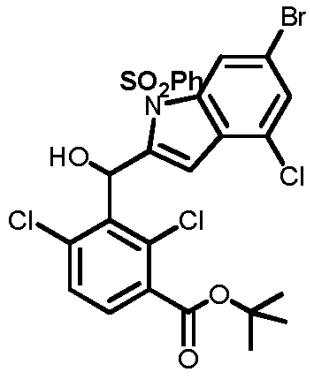


Ácido (3*R*,4*R*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico se preparó de una manera similar al Ejemplo DP-2 usando clorhidrato de (3*R*,4*R*)-etil 3-metilpiperidina-4-carboxilato (Preparación 84) en la Etapa 1. LC/MS (Método g): Rt = 1,90 min; MS *m*/*z*: 557 $[M+H]^+$

Ejemplo DQ: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indol-6-carbonitrilo

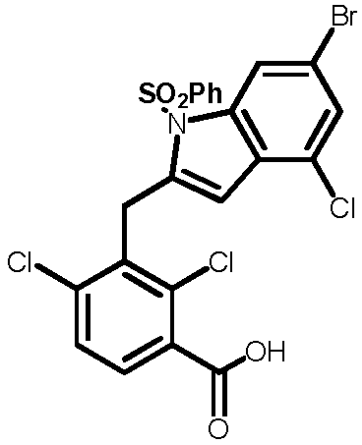


Etapa 1: *terc*-butil 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato



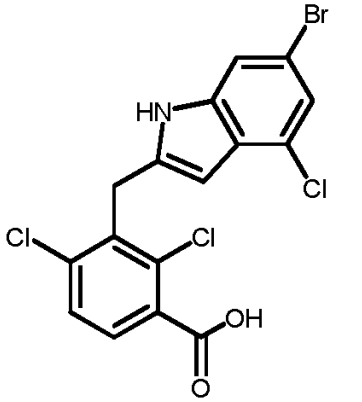
A una solución de 6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (Preparación #48) (200 mg, 0,54 mmol) en THF (1,5 mL) y enfriada a -78 °C se añadió diisopropilamida de litio (0,30 mL, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. Se añadió *terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (Preparación #33, Etapa B) (178 mg, 0,65 mmol) en solución en THF (1,5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-10% en ciclohexano) para dar terc-butil 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato (262 mg, 75%). LC/MS (Método j) R_t = 2,75 min.; MS *m*/*z*: 702 $[M-H]^-$+ CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,11 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, *J*=6 Hz, 1H), 7,55 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 1,54 ppm (s, 9H)

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



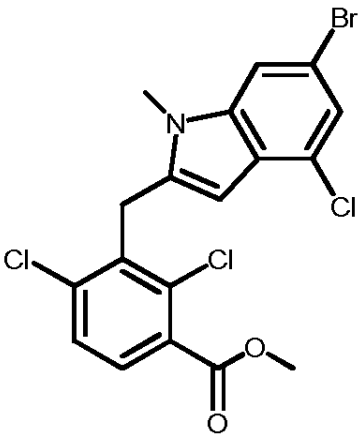
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (1,17 g, 93%) se preparó a partir de terc-butil 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato (1,42 g, 2,2 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,81 min.; MS *m*/*z*: 570 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,27 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 4H), 5,70 (m, 1H), 4,55 (s, 2H).

Etapa 3: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



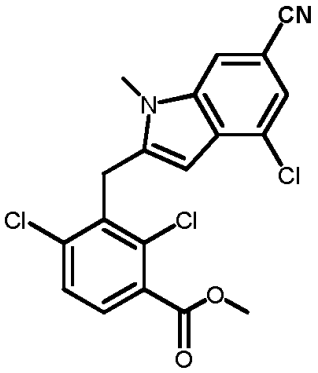
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 100%) a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (870 mg, 1,52 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 2,48 min.; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$

Etapa 4: metil 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato



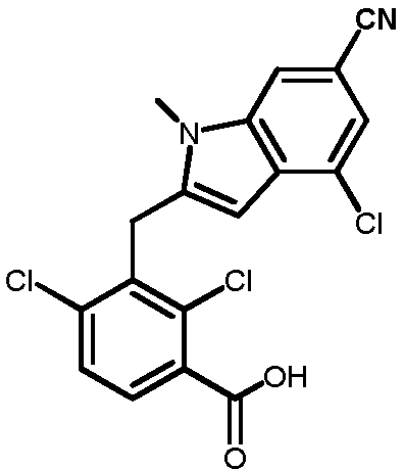
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, metil 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (568 mg, 81%) se preparó a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 1,52 mmol). LC/MS (Método j) R_t = 2,46 min.; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 5: metil 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato



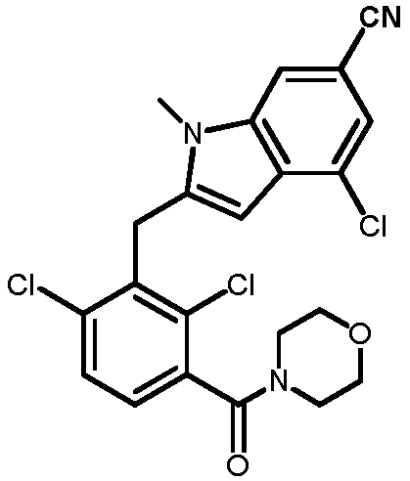
A una solución de metil 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato (559 mg, 1,211 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,3 mL) se añadió cianuro de zinc (107 mg, 0,908 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (140 mg, 0,121 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-40% en ciclohexano) para dar metil 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato (200 mg, 40%). LC/MS (Método i) R_t = 2,59 min.; MS *m/z*: 405 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,18 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 6: ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico



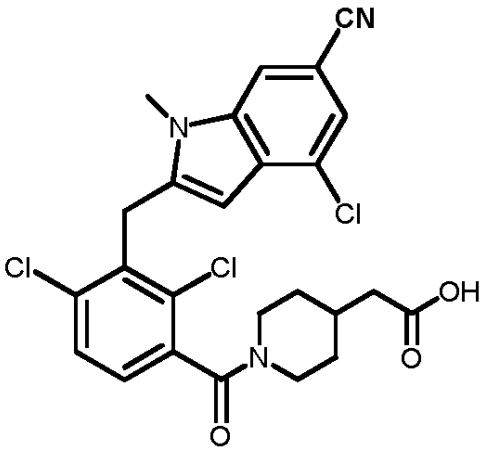
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil) benzoico (180 mg, 94 %) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato (198 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Método i) R_t = 2,25 min.; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,60 (br, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Hz,, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Hz,, 1H), 7,50 (d, *J* =1,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Etapa 7: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indol-6-carbonitrilo

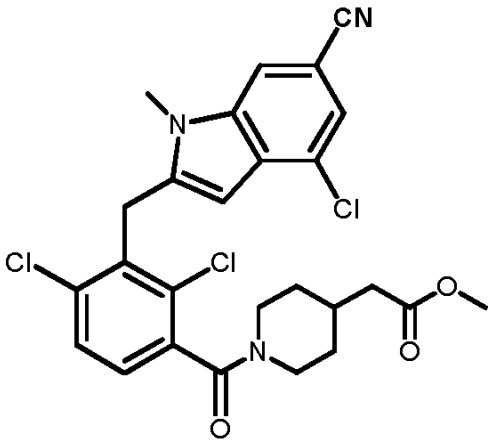


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indol-6-carbonitrilo (89 mg, 82%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (90 mg, 0,23 mmol) y morfolina (23,9 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,69 min.; MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

Ejemplo DR: ácido2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il) acético

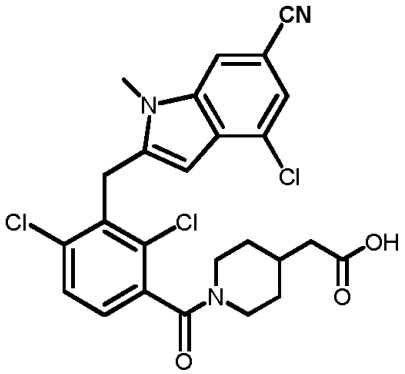


Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



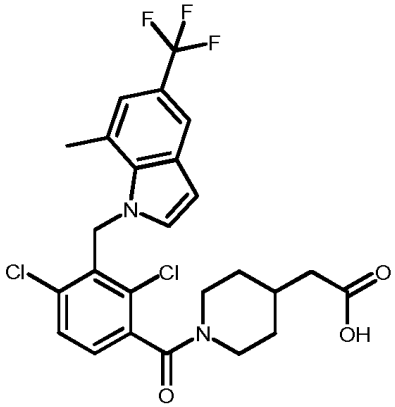
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (101 mg, 83%) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo DQ, Etapa 6) (90 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (66,4 mg, 0,34 mmol). LC/MS (Método i) Rt = 2,43 min.; MS *m/z*: 532 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 300MHz): ´ 8,17 (m, 1H), 7,68 y 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,51 y 7,50 (s, 1H), 7,47 y 7,40 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,68 y 5,65 (m, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,96 y 3,95 (s, 3H), 3,59 y 3,56 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

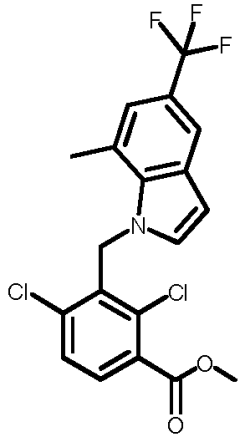


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (93 mg, 95%) a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (101 mg, 0,19 mmol). LC/MS (Método g) R_t = 1,63 min.; MS *m/z*: 518 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,09 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 y 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,46 y 7,39 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,68 y 5,66 (m, 1H), 4,49 (m, 3H), 3,96 y 3,95 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 193 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo DS: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

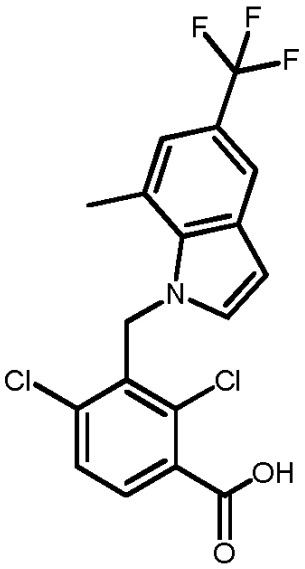


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato



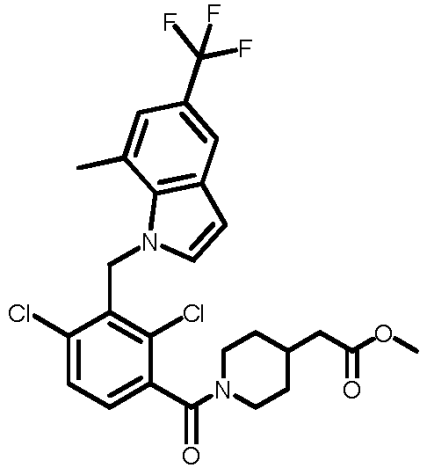
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato (1,55 g, 80%) se preparó a partir de 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (Preparación #49) (0,85 mg, 4,27 mmol) y metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (Preparación #1, Etapa B) (1,27 g, 0,27 mmol).
LC/MS (Método j) Rt = 2,32 min.; MS *m/z*: 416 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 300MHz): ´ 7,89 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,74 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J=3,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico



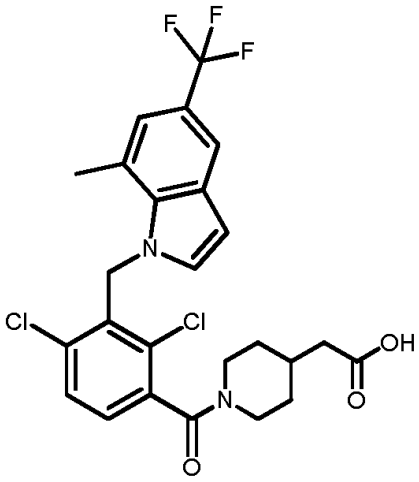
Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 3, ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico (1,44 g, 96 %) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato (1,55 g, 3,72 mmol). LC/MS (Método j) R_t = 1,86 min.; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,8 (br, 1H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,73 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 2,95 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



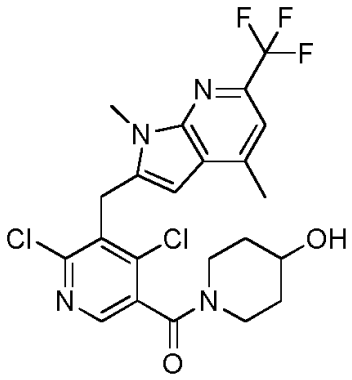
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (118 mg, 88%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de metil 2-(piperidin-4-il)acetato (62,6, 0,32 mmol). LC/MS (Método j) R_t = 2,10 min.; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,70 y 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 y 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H)

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

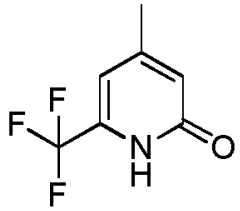


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (99 mg, 89%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (114 mg, 0,21 mmol).
LC/MS (Método g) R_t = 1,85 min.; MS *m*/*z*: 527 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (br, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 y 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 y 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo DT: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona



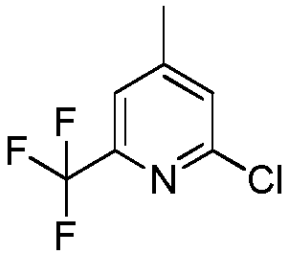
Etapa 1: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona



Una solución de $CHCl_3$ (1,25 L) se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,141 L, 1012 mmol) seguido de la adición de cloruro de 3-metilbut-2-enoilo (0,094 L, 843 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (0,259 L, 1856 mmol) de modo que la temperatura interna se mantuvo por debajo de aproximadamente 10 °C (exotérmica). Después de la adición, la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1 hora y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 L), $NaHCO_3$ saturado (1 L), agua/salmuera (1:1, 500 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *al vacío.* El residuo se disolvió en ácido acético (1,250 L) y se añadió ácido acético/sal de amoniaco (130 g, 1687 mmol). El matraz de reacción se tapó con un globo y la mezcla se calentó a aproximadamente 115 °C durante la noche. Después de aproximadamente 20 h, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 40 °C y se concentró *al vacío.* El jarabe se vertió en agua (~ 2 L) con agitación. Después de aproximadamente 1 h, los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 4-metil-6-

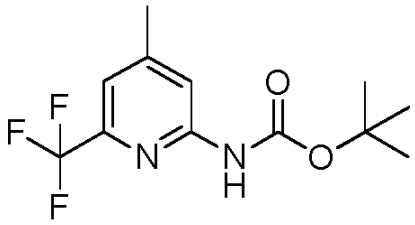
(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (101 g, 68%) como un sólido color canela. LC/MS (Método a) R_t = 1,59 min.; MS *m*/*z*: 178 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 2: 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina



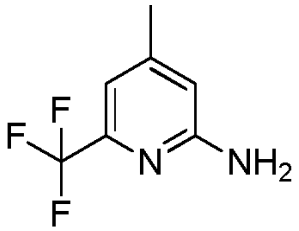
Un matraz de 50 mL en forma de pera equipado con un cabezal de destilación de recorrido corto se cargó con 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (20 g, 113 mmol). Al matraz se añadió dicloruro fenilfosfónico (19,2 mL, 135 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 160 °C. Después de aproximadamente 3 horas, la presión sobre la mezcla de reacción se redujo lentamente a 100 mBar y la destilación comienza con una temperatura del cabezal de aproximadamente 120-130 °C. Periódicamente, cuando la destilación había disminuido significativamente, la presión sobre la mezcla de reacción se redujo a 80 mBar y la temperatura del baño se elevó a aproximadamente 170 °C. Después de aproximadamente 3 horas, la destilación había cesado, proporcionando 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (12 g, 54%). LC/MS (Método a) R_t = 2,4 min.; MS *m*/*z*: 196 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 7,79 (s, 1 H), 7,71 (s, 1H), 2,43 (s, 3 H).

Etapa 3: *terc*-butil (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il) carbamato



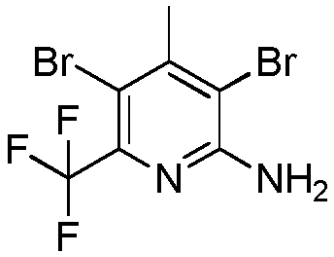
Un matraz cargado con 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (35,1 g, 180 mmol), carbamato de *terc*-butilo (42,1 g, 359 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,11 g, 4,49 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (X-Phos) (4,28 g, 8,98 mmol) y carbonato de cesio (205 g, 629 mmol) se evacuó y se llenó con N_2 (repetido 3 veces) antes de la adición de 1,4-dioxano desgasificado (350 mL). La mezcla se calentó luego a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad para dar un aceite de color rojo oscuro. El material se usó sin purificación adicional, 100% de rendimiento. LC/MS (Método a) R_t = 2,71 min.; MS *m*/*z*: 275 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,13 (s, 1H), 7,90 (dt, *J* = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 2,38 (t, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 4: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



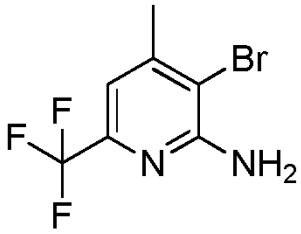
Una mezcla de *terc*-butil (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il) carbamato (49,6 g, 180 mmol) y cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano) (597 mL, 2388 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se filtró. El material insoluble se lavó con EtOAc y el filtrado se diluyó con EtOAc y se extrajo con HCl 6 N (3x). La capa acuosa se lavó con DCM (4 x 100 mL) y después se ajustó a pH 8 con la adición de Na_2CO_3 lentamente. El sólido de color amarillo brillante se recogió por filtración y se lavó con agua. Después, el sólido se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró casi hasta la sequedad. El sólido se trituró con éter de petróleo y se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó al aire para dar 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27,7 g, 88%) como un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (Método a) R_t = 1,92 min.; MS *m*/*z*: 177 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,72 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,35 (s, 2 H), 2,20 (s, 3 H).

Etapa 5: 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



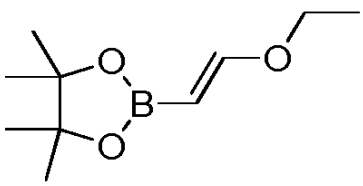
Una mezcla de 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (31,4 g, 179 mmol) y *N*-bromosuccinimida (66,7 g, 375 mmol) en ACN (250 mL) se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 2 h. Al matraz de reacción se añadió agua (~500 mL). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire durante aproximadamente 5 minutos. El sólido se solubilizó en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró casi hasta la sequedad. El sólido se trituró con heptano y se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56,9 g, 96%) como un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método a) R_t = 2,55 min.; MS *m*/*z*: 333 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,90 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Etapa 6: 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



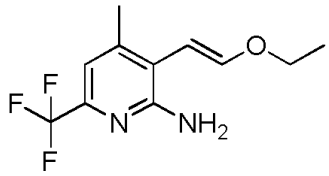
A una solución de color naranja clara de 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56,98 g, 171 mmol) en THF (570 mL) a aproximadamente -78 °C se añadió n-butil litio (2,5 M en hexano) (68,3 mL, 171 mmol) gota a gota (convertido en una solución marrón). La mezcla se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 45 minutos. LC/MS indicó solo una conversión parcial y se añadió gota a gota una segunda porción de BuLi (2,5 M en hexano) (20,48 mL, 51,2 mmol). Se añadió gota a gota una tercera porción de BuLi (2,5 M en hexano) (13,65 mL, 34,1 mmol) para completar la conversión al producto. El matraz de reacción se transfirió a un baño de agua con hielo y se añadieron rápidamente 20 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH_4Cl saturado y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró casi hasta la sequedad. El sólido se trituró con heptano y se recogió por filtración, se lavó con hepano para dar la primera cosecha de producto como un sólido de color blanquecino (38,9 g, 85%). El filtrado se concentró hasta la sequedad y se añadió heptano. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con heptano y se secó para dar la segunda cosecha de producto como un sólido de color amarillo pálido (1,9 g, 3%). LC/MS (Método a) R_t = 2,29 min.; MS *m*/*z*: 255 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,96 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 2,32 (s, 3 H).

Etapa 7: (*E*)-2-(2-Etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



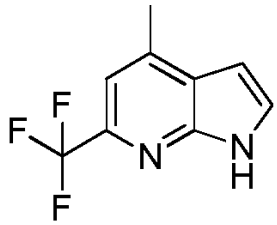
Bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo, etoxietileno, una solución al 50% en hexanos (100 g, 710 mmol) y DCM (996 mL) se agitaron a aproximadamente 0-5 °C. A la solución agitada se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (113 mL, 781 mmol) en una porción seguido de la adición de clorhidrato de bis(ciclopentadienil)circonio (9,16 g, 35,5 mmol) a aproximadamente 0-5 °C. La suspensión (naranja) se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La disolución ocurrió dentro de aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (rojo muy oscuro). A la solución de reacción se añadió éter (2L) y la solución se lavó con solución saturada acuosa de NH_4Cl. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, se añadió DCM (100 mL) y la solución se filtró a través de una almohadilla de alúmina, cubierta con Celite®. La alúmina se lavó con diclorometano y el disolvente del filtrado se eliminó *al vacío* para producir (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (114,9 g, 82 %) como un aceite rojo muy oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,05 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 3,83 (q, 2 H), 1,30 (t, 3 H), 1,28 (s, 12 H).

Etapa 8: (*E*)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



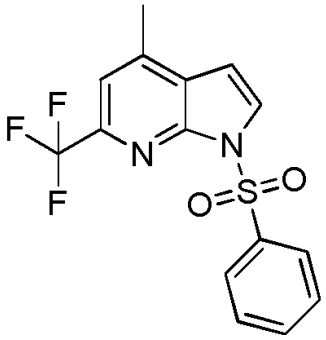
Un matraz cargado con 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (38,3 g, 143 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (56,5 g, 285 mmol), diacetoxipaladio (0,960 g, 4,28 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (XPhos) (4,28 g, 8,98 mmol) y carbonato de cesio (116 g, 356 mmol) se desgasificó con N_2 durante 15 min antes de la adición de 320 mL de 1,4-dioxano desgasificado/H_2O (4:1). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Al residuo se añadió heptano y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con heptano para dar un sólido de color blanquecino (1,45 g). El filtrado se concentró hasta la sequedad nuevamente para dar un aceite negro espeso que se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se observó una formación significativa de sólidos y el sólido se diluyó con heptano, se sonicó y se filtró, se lavó con heptano para dar un sólido marrón claro (15,2 g, 42%). El filtrado se concentró hasta la sequedad para dar un aceite negro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 0-25%/heptano durante 30 minutos). El producto que contenía fracciones se concentró casi hasta la sequedad. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de heptano y se secó para dar la segunda cosecha de producto como un sólido de color amarillo claro (12,7 g, 35%). LC/MS (Método I) R_t = 1,48 min.; MS *m*/*z*: 247 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,45 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 9: 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Una mezcla de (*E*)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27,9 g, 113 mmol) y ácido acético (130 mL) se calentó a aproximadamente 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar la primera cosecha de producto. El filtrado se concentró hasta ~ 50 mL y el sólido se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar la segunda cosecha de producto. Ambos cultivos se combinaron. El filtrado todavía tenía algo de producto y se dejó a un lado. El sólido se suspendió en ~ 250 ml de EtOAc y se calentó a reflujo para disolverse. La mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió heptano. El sólido se recogió por filtración al vacío, se secó para dar el producto como un sólido de color blanquecino (19,8 g, 87%). LC/MS (Método I) R_t = 1,30 min.; MS *m*/*z*: 201 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,13-11,98 (br, 1H), 7,67 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 3,5, 1,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

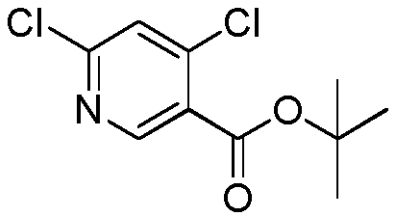
Etapa 10: 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (4,35 g, 109 mmol) en *N,N*- dimetilformamida (40 mL) a aproximadamente 0 °C se añadió una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (19,8g, 99 mmol) bajo N_2. Después de la adición, se retiró el baño de agua con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se enfrió nuevamente a aproximadamente 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (13,27 mL, 104 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h. La reacción se inactivó con la adición de 100 mL de solución saturada de NH_4Cl seguido de la adición de 350 mL de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 2 días para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se

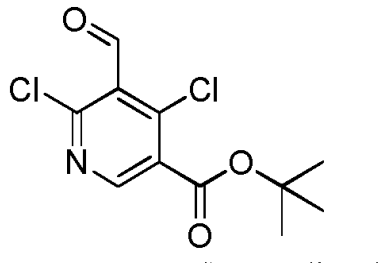
disolvió en EtOAc, se filtró a través de 70 g de gel de sílice y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El sólido se trituró con EtOAc/heptano para dar la primera cosecha de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (28,5 g, 85 %) como un sólido de color blanco. El filtrado se concentró hasta la sequedad y el sólido se trituró con éter/hepatano. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar la segunda cosecha de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3,65 g, 11 %) como un sólido de color blanquecino. LC/MS (Método l) R_t = 1,84 min.; MS *m*/*z*: 341 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,15-8,07 (m, 3H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Etapa 11: *terc*-butil 4,6-dicloronicotinato



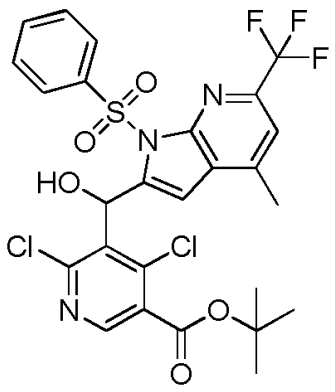
Una mezcla de ácido 4,6-dicloronicotínico (8,2 g, 42,7 mmol) y di-*terc*-butilo dicarbonato (19,83 mL, 85 mmol) en THF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente, luego a la solución se añadió 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridina (1,044 g, 8,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 1 h. La muestra se depositó sobre gel de sílice y se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 5%/heptano. Las siguientes fracciones se recogieron para dar *terc*-butil 4,6-dicloronicotinato (10 g, 94 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 1,61 (s, 9 H).

Etapa 12: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formilnicotinato



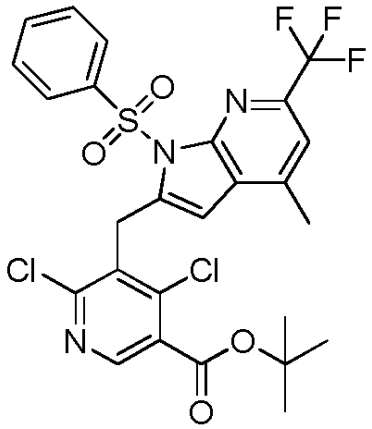
El *terc*-butil 4,6-dicloromcotinato (10 g, 40,3 mmol) se disolvió en THF (100 mL), se agitó y se enfrió a aproximadamente -78 °C. A la solución se añadió diisopropilamida de litio (22,2 mL, 44,3 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de aproximadamente -70 °C. La solución resultante se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 10 minutos. Luego se añadió formiato de metilo (4,94 mL, 81 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se vertió en NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón. La muestra se depositó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 2%/heptano. Se recogieron las siguientes fracciones para dar *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formilnicotinato (5,0 g, 45% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ 10,47 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 1,65 (s, 9 H).

Etapa 13: *terc*- butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]pi- ridin-2-il)metil)nicotinato



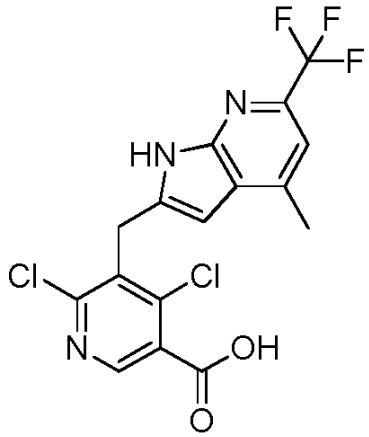
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo CL, Etapa 1, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinatoe se preparó a partir de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (6,0 g, 17,6 mmol) y *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formilnicotinato (5,35 g, 19,4 mmol). LC/MS (Método l) R_t = 2,15 min.; MS *m*/*z*: 616 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,67 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 7,69 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 1,54 (s, 9 H).

Etapa 14: *terc*- butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato



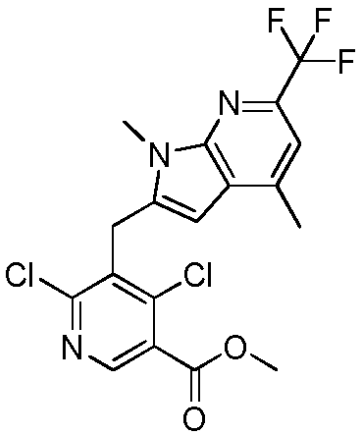
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo Z, Etapa 2, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato se preparó a partir de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-me-til-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato (1,51 g, 2,44 mmol). LC/MS (Método l) R_t = 2,33 min.; MS *m*/*z*: 600 $[M+H]^+$.

Etapa 15: ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico



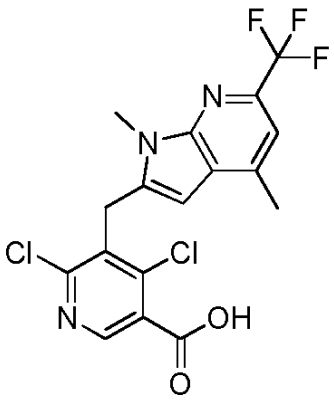
A una solución de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]pi-ridin-2-il)metil)nicotinato (334,9 mg, 0,558 mmol) en 1,4-dioxano (7339 µL) se añadió hidróxido de sodio (2M) (1394 µL, 2,79 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó con HCl (1M). La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico (0,23 g, 100%) como un sólido de color marrón pálido. LC/MS (Método l) R_t = 1,02 min.; MS *m*/*z*: 404 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,16 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 3H).

Etapa 16: metil 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato



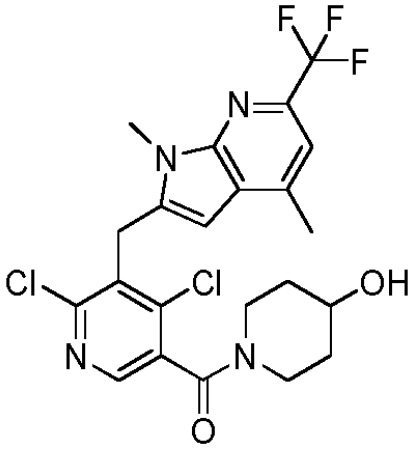
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, metil 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pir-rolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico (0,23 g, 0,567 mmol) LC/MS (Método l) R_t = 2,01 min.; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$.

Etapa 17: ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil) nicotínico



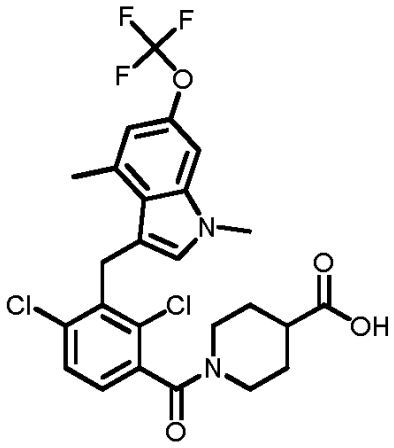
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico se preparó a partir de metil 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato (0,25 g, 0,578 mmol) LC/MS (Método l) R_t = 1,14 min.; MS *m*/*z*: 418 $[M+H]^+$.

Etapa 18: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

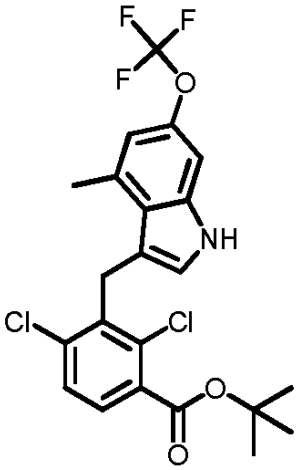


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico (0,116 g, 0,278 mmol) y piperidin-4-ol (0,042 g, 0,42 mmol). LC/MS (Método a) R_t = 2,28 min.; MS *m*/*z*: 501 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,65-3,45 (m, 3 H), 3,13 (m, 2 H), 2,00 (m, 1 H), 1,87 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H).

Ejemplo DU: ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidina-4-carboxílico

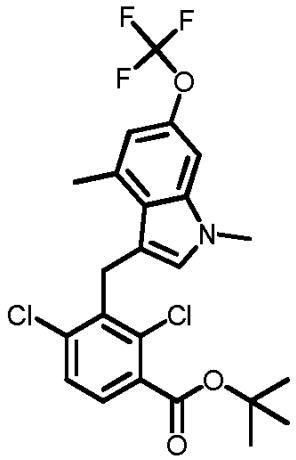


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato



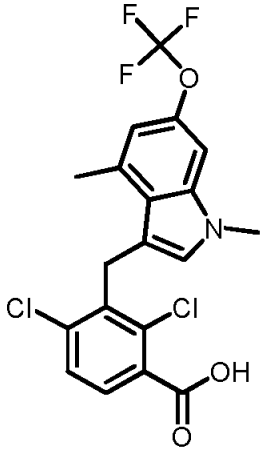
Una solución de 4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (200 mg, 0,93 mmol) (Preparación 80) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (281 mg, 1,02 mmol) (Preparación #33, Etapa B) en DCM (3 mL) se añadió gota a gota a una solución fría (baño de hielo) de DCM (1,25 mL) de 2,2,2-TFA (0,11 mL, 1,39 mmol) y trietilsilano (0,44 mL, 2,79 mmol) en un matraz de fondo redondo de 5 mL bajo nitrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C (coloración amarilla y luego marrón). Después de 20 minutos 0 °C, la mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, luego con una solución acuosa saturada de NaHCO3 y finalmente con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La resina marrón obtenida se cromatografió sobre gel de sílice (columna de 15 g, eluyente ciclohexano/EtOAc 95: 5 a 80/20) para dar hidruro de *terc*-butil 2,4-dicloro sodio (42,1 mg, 1,054 mmol), se añadió en porciones -6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoato (266 mg, 56%) como una resina incolora. LC/MS (Método j): Rt = 2,69 min; MS *m/z*: 474 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10,96 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etapa 2: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato



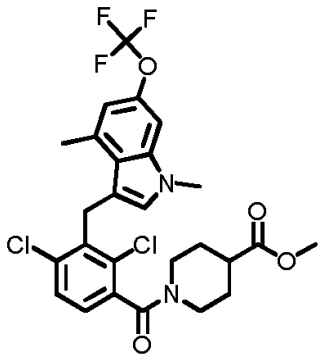
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato (383 mg, 74%) se preparó a partir *de terc*-butil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluoromet-oxi)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoato (476 mg, 1,0 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,90 min; MS *m*/*z*: 488 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoico como un sólido de color marrón (335 mg, 99%) se preparó a partir *de terc*-butil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoato (381mg, 0,78 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,01 min; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,58 (ancho, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

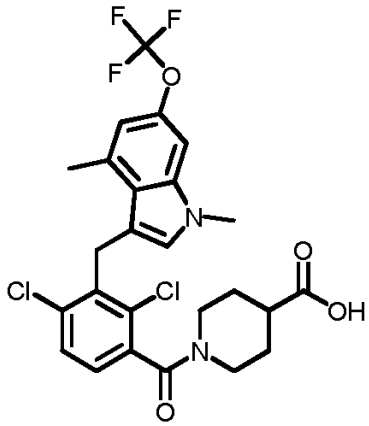
Etapa 4: metil 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidina-4-carboxilato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidina-4-carboxilato (104 mg, 63%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico (125 mg) y clorhidrato de metil piperidina-4-carboxilato (67 mg, 0,38 mmol). LC/MS (Método i): Rt = 2,74 min; MS *m*/*z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 y

7,34 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,40 y 6,38 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,60 (m, 6H), 3,33 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,53 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidina-4-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidina-4-carboxílico (85 mg, 83%) se preparó a partir de metil 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidina-4-carboxilato (103 mg, 0,18 mmol). LC/MS (Método g): Rt = 1,93 min; MS *m*/*z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ = 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,40 y 7,34 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,39 y 6,36 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,62 y 3,61 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,50 (m, 2H).

Tabla DU. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil] benzoico (Ejemplo DU, Etapa 5), usando el mismo procedimiento con la amina apropiada.

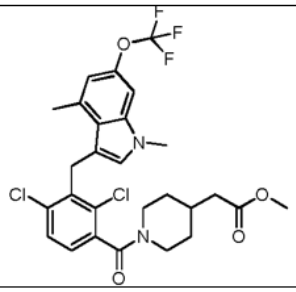
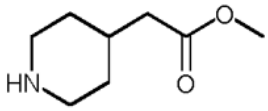
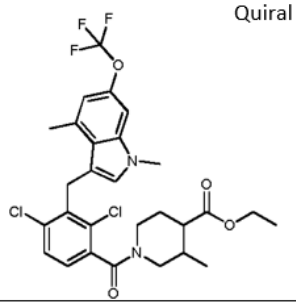
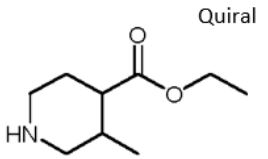
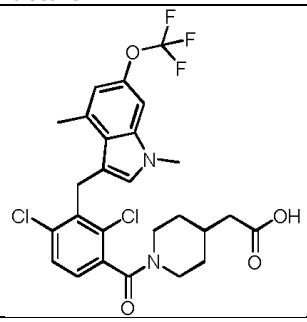
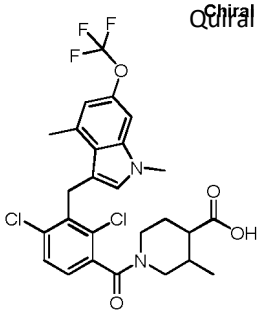
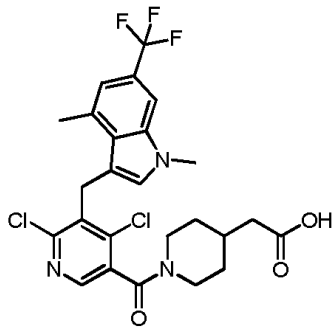
Ejemplo #	**Estructura**	**Número**	**Amina inicial**	**R_t min (Método)**	***m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$**
DU-1				2,78 (Método i)	571
DU-2	 Quiral		 Quiral	2,89 (Método i)	585

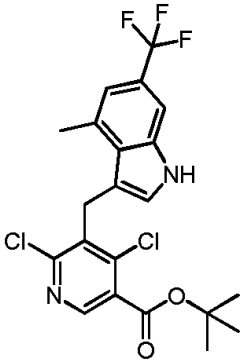
Tabla DU1. Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo A, Etapa 5, partiendo de los ésteres apropiados (de la Tabla DU).

Ejemplo #	Estructura	Éster	R_t min (Método)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DU1-1		DU-1	1,96 (Método g)	557
DU1-2		DU-2	1,93 (Método g)	557

Ejemplo DV: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acético



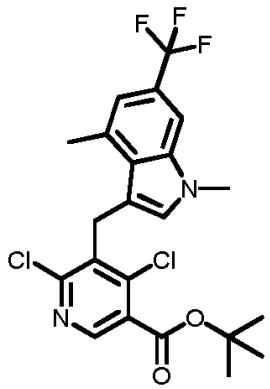
Etapa 1: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil] piridina-3-carboxilato



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DU Etapa 1, se obtuvo *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato (544 mg, 79%) a partir de 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (250 mg, 1,255 mmol) (Preparación #51, Etapa C) y *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formyl-piridina-3-carboxilato (381 mg, 1,38 mmol) (Ejemplo DO, Etapa

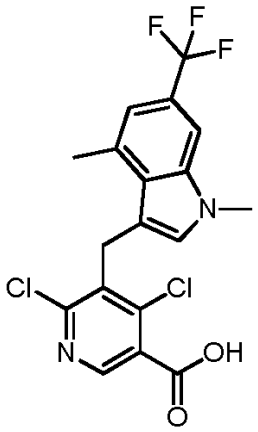
12). LC/MS (Método i): R_t = 2,89 min; MS *m*/*z*: 459 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,26 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 2: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato



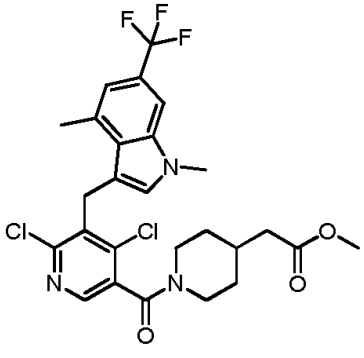
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4" se obtuvo *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato (353 mg, 70%) a partir de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato (490 mg, 1,07 mmol) y yoduro de metilo (80 µl, 1,28 mmol).
LC/MS (Método j): Rt = 2,67 min; MS *m*/*z*: 473 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,73 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxílico



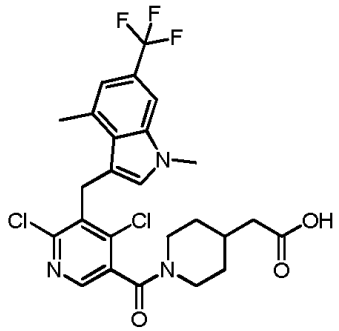
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 2, se obtuvo ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxílico (281 mg, 91%) a partir *de terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato (350 mg, 0,739 mmol). LC/MS (Método j): Rt = 1,63 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,99 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acetato



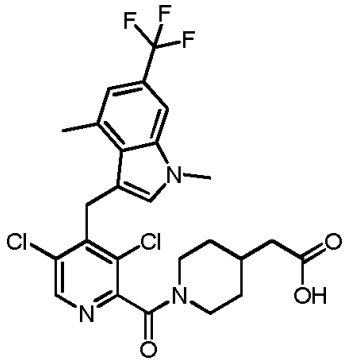
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo metil 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acetato (87 mg, 73%) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxílico (90 mg, 0,216 mmol) y clorhidrato metil 2-(4-piperidil)acetato (46 mg, 0,237 mmol). LC/MS (Método j): R_t=2,01 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,46 y 8,39 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,76 y 6,71 (s, 1H), 4,50 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,60 y 3,57 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acético

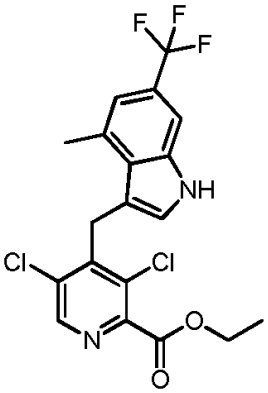


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acético (71 mg, 83%) a partir de metil 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acetato (85 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Método g): R_t= 1,82 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,45 y 8,39 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,75 y 7,71 (s, 1H), 4,54 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,82 (s, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo DW: ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-piperidil]acético

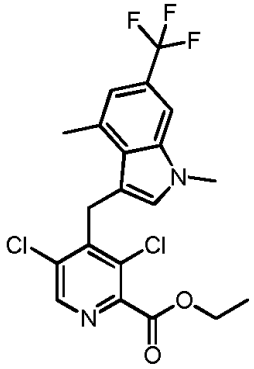


Etapa 1: etil 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato



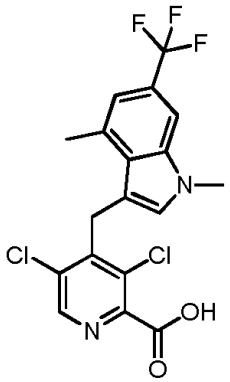
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DU Etapa 1, se obtuvo etil 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato (444 mg, 68%) a partir de 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (250 mg, 1,255 mmol) (Preparación #51, Etapa C) y etil 3,5-dicloro-4-formil-piridina-2-carboxilato (343 mg, 1,381 mmol) (Preparación #37, Etapa D). LC/MS (Método i): R_t = 2,67 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,28 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: etil 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato



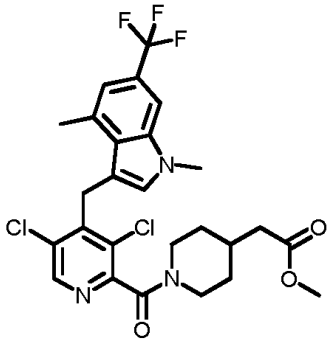
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo etil 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato (190 mg, 47%) a partir de etil 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato (390 mg, 0,90 mmol) y yoduro de metilo (79 µl, 1,27 mmol). LC/MS (Método j): R_t=2,32 min; MS *m*/*z*: 445 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxílico



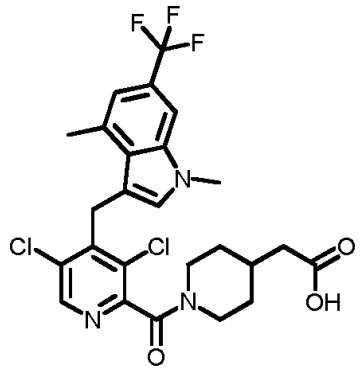
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxílico (195 mg, 100% de rendimiento, sólido de color naranja) se preparó a partir de etil 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato (190 mg, 0,427 mmol). LC/MS (Método j): Rt = 1,62 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil] acetato



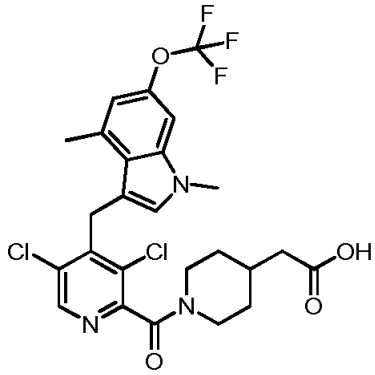
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo metil 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acetato (72 mg, 67%) a partir de ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxílico (81 mg, 0,194 mmol) y clorhidrato de metil 2-(4-piperidil)acetato (53 mg, 0,272 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,05 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,81 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acético

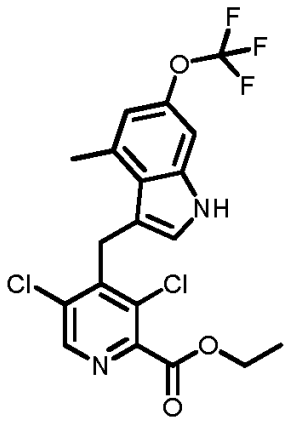


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acético (62 mg, 89%) a partir de metil 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acetato (70 mg, 0,126 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,83 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^{+1}$H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,72 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,82 (s, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo DX: ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-3-piperidil]acético

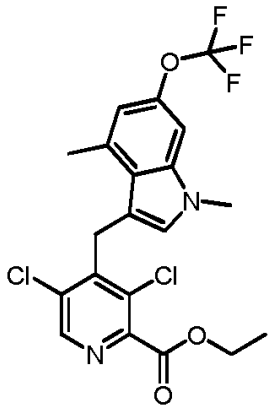


Etapa 1: etil 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato



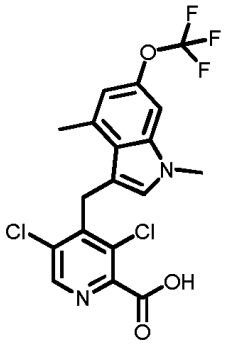
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DU, Etapa 1, se obtuvo etil 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato (185 mg, 59%) a partir de 4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (150 mg, 0,697 mmol, (Preparación 80) y etil 3,5-dicloro-4-formil-piridina-2-carboxilato (190 mg, 0,767 mmol) (Preparación #37, Etapa D). LC/MS (Método i): R_t = 2,68 min; MS *m*/*z*: 447 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: etil 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato



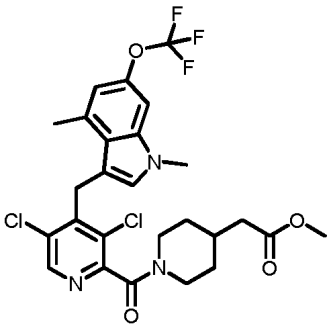
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo etil 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato (210 mg, 79%) a partir de etil 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluoromet-oxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato (185 mg, 0,41 mmol) y yoduro de metilo (26 µL, 0,41 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,82 min; MS *m*/*z*: 461 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,76 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxílico



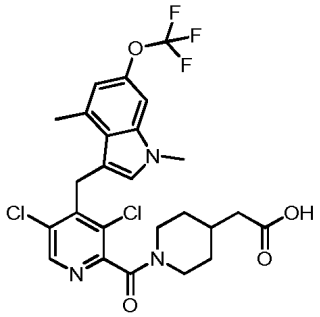
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, sepreparó 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilic acid (180 mg, 84%) a partir de etil 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxilato (210 mg, 0,45 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,26 min; MS *m*/*z*: 433 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,70 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbon-il]-4-piperidil]acetato



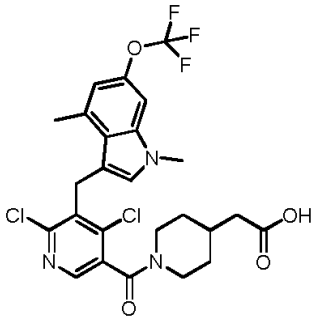
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo metil 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acetato (110 mg, 41%) a partir de ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carboxílico (180 mg, 0,416 mmol) y clorhidrato de metil 2-(4-piperidil)acetato (89 mg, 0,457 mmol).
LC/MS (Método i): R_t=2,65 min; MS *m*/*z*: 572 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,72 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acético

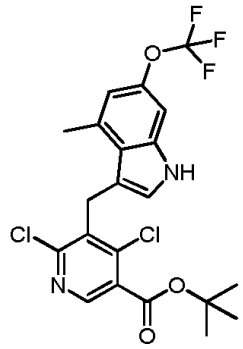


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acético (44 mg, 80%) a partir de metil 2-[1-[3,5-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-2-carbonil]-4-piperidil]acetato (55 mg, 0,096 mmol). LC/MS (Método g): R_t= 1,86 min; MS *m*/*z*: 558 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,11 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,77 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m 1H), 1,63 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo DY: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acético

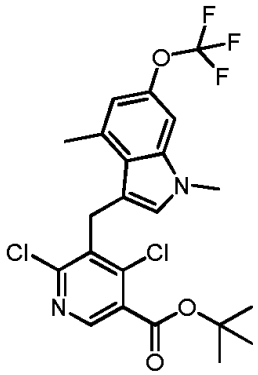


Etapa 1: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato



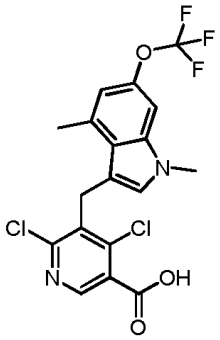
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DU Etapa 1, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato (100 mg, 45%) se obtuvo a partir de 4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (100 mg, 0,465 mmol) (Preparación 80) y *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formil-piridina-3-carboxilato (141 mg, 0,511 mmol) (Ejemplo DO, Etapa 12). LC/MS (Método i): R_t = 2,89 min; MS *m*/*z*: 475 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,03 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 2: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato



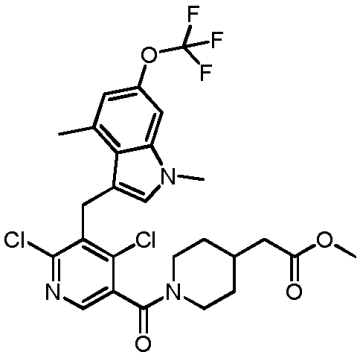
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato (145 mg, 92% de rendimiento) se obtuvo a partir de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato (135 mg, 0,28 mmol) y yoduro de metilo (18 µL, 0,284 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,68 min; MS *m*/*z*: 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,72 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxílico



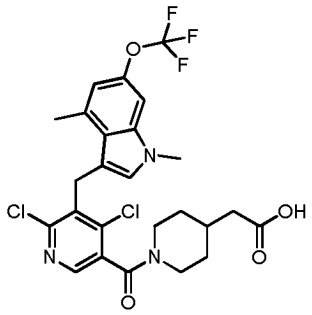
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 2, se obtuvo ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxílico (135 mg, 74 % de rendimiento) a partir de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxilato (140 mg, 0,286 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,32 min; MS *m*/*z*: 433 $[M+H]^+$

Etapa 4: metil 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il] metil]piridina-3-carbon-il] -4-piperidil] acetato



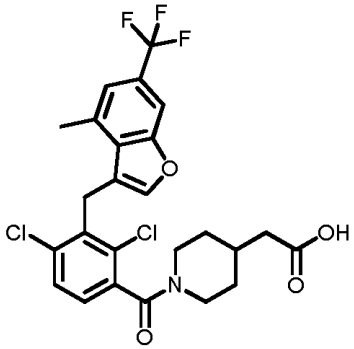
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A Etapa 6, 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acetato (60 mg, 32% de rendimiento) se obtuvo a partir de ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carboxílico (135 mg, 0,312 mmol) y clorhidrato de metil 2-(4-piperidil)acetato (66,4 mg, 0,343 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,63 min; MS *m*/*z*: 572 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,45 y 8,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,59 y 6,54 (s, 1H), 4,54 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,60 y 3,57 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,81 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acético

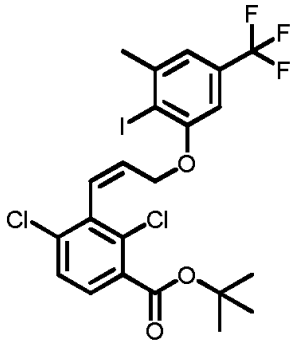


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acético (43 mg, 78%) se obtuvo a partir de metil 2-[1-[4,6-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acetato (55 mg, 0,09 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,85 min; MS *m/z*: 558 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,11 (ancho, 1H), 8,45 y 8,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,59 y 6,54 (s, 1H), 4,55 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,79 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Ejemplo DZ: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

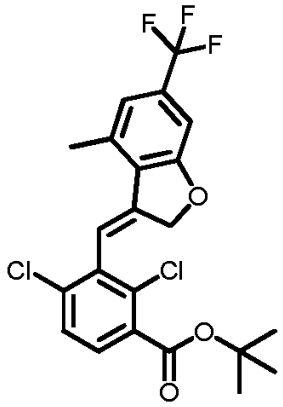


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenoxi)prop-1-en-1-il)benzoato



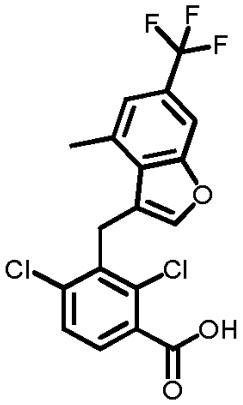
A una solución de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-((metilsulfonil)oxi)prop-1-en-1-il)benzoato (2,95 g, 7,74 mmol) (Preparación 59) en ACN (78 mL) se añadió carbonato de potasio (2,139 g, 15,47 mmol), yoduro de potasio (1,2 g, 7,74 mmol) y 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (2,3 g, 7,74 mmol) (Preparación 85). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó para dar 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-*1H*-indol *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenoxi)prop-1-en-1-il)benzoato (3,6 g, 80%) como un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (Método i): R_t=3,07 min. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,59 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 6,33 (dt, *J*=16,3, 4,8 Hz, 1H), 5,03 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 2: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3(2*H*)-ilideno)metil)benzoato



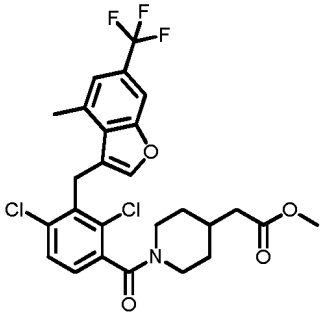
A una solución de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil) fenoxi) prop-1-en-1-il)benzoato (500 mg, 0,85 mmol) en DMF (2,5 mL) se añadió cloruro de tetrabutilamonio (260 mg, 0,937 mmol), carbonato de sodio (226 mg, 2,129 mmol), formiato de sodio (57,9 mg, 0,852 mmol) y bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II) (17,67 mg, 0,068 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-10% en ciclohexano) para dar *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3(2H)-ilideno)metil)benzoato (240 mg, 45%) como un aceite amarillo. Se usó crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método j): R_t = 2,88 min. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,67 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil) benzofuran-3-il)metil)benzoico (100 mg, 61%) a partir de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoato (115 mg, 0,25 mmol) crudo. Se usó crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método i): R_t = 2,55 min; MS *m*/*z*: 401 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 13,59 (ancho, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,83 (s, 3H).

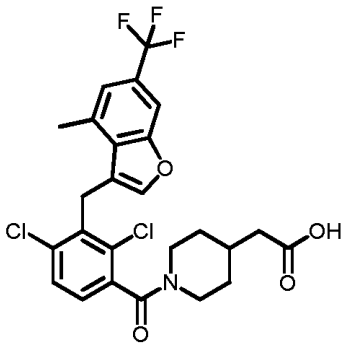
Etapa 4: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (54 mg, 50%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoico crudo (66 mg, 0,16 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (48 mg, 0,25 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,73 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,65 y

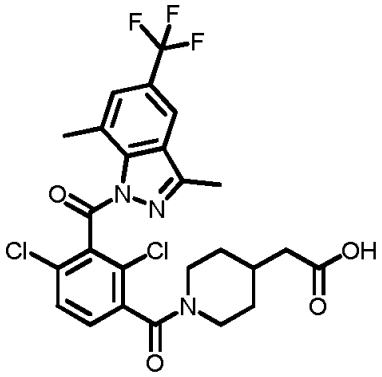
7,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 4,45 (m, 3H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

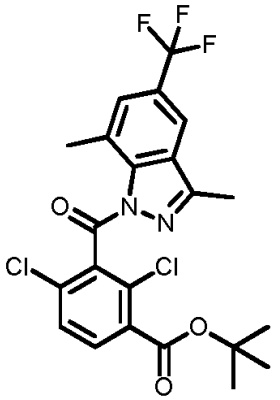


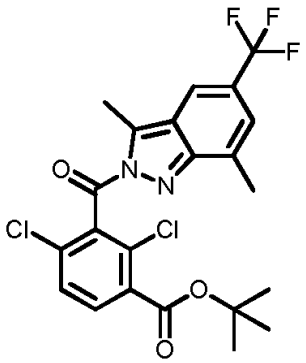
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (25 mg, 50%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-3-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (52 mg, 0,09 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,93 min; MS *m*/*z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,11 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 y 7,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 4,51 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,79 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

Ejemplo EA: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoato y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoato

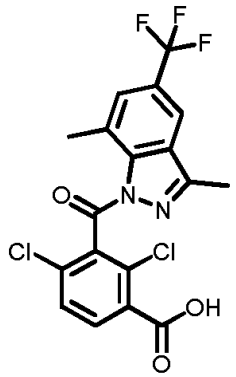




Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 1, 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoato (120 mg, 4%) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-inda-zole-2-carbonil)benzoato (870 mg, 43%) se prepararon a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (600 mg, 2,8 mmol) (Preparación #42) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato (1,3 g, 4,2 mmol) (Preparación #44). *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoato. LC/MS (Método j): R_t = 2,55 min; MS *m*/*z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-

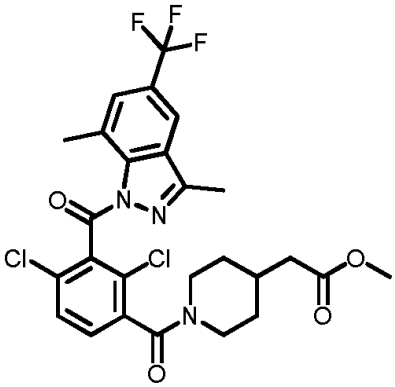
d_6, 300MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
tert-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoato. LC/MS (Método j): R_t=2,61 min; MS *m*/*z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoico



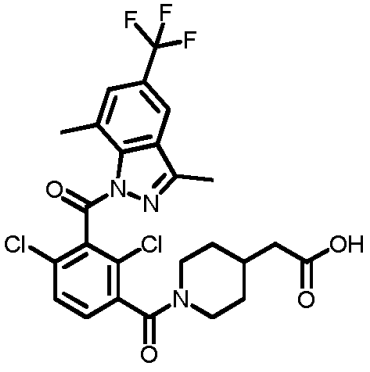
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoico (100 mg, 83%) se preparó a partir *de terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoato (110 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,76 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,19 (m, 1H), 7,96 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



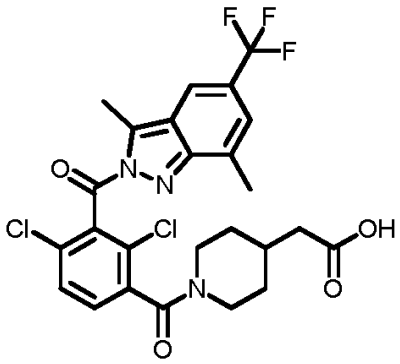
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (64 mg, 42%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoico (115 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato metil 2-(piperidin-4-il)acetato (67 mg, 0,35 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,58 min; MS *m*/*z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

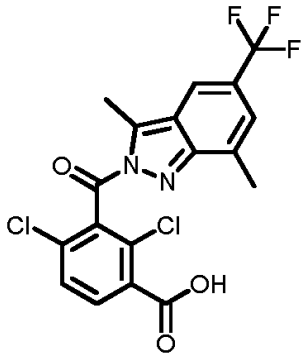


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazole-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (53 mg, 86%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (63 mg, 0,11 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,86 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,11 (ancho, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 y 7,55 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,47 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,18 (m, 2H).

Ejemplo EB: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

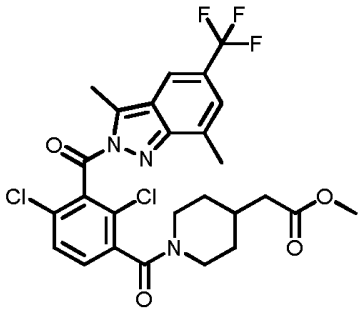


Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoico



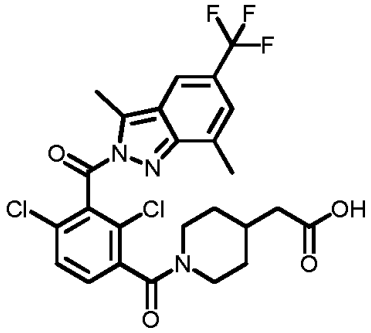
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoico (145 mg, 86%) se preparó a partir de terc-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoato (190 mg, 0,39 mmol) (Ejemplo EA, Etapa 1). LC/MS (Método i): R_t = 2,42 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-3-il)acetato



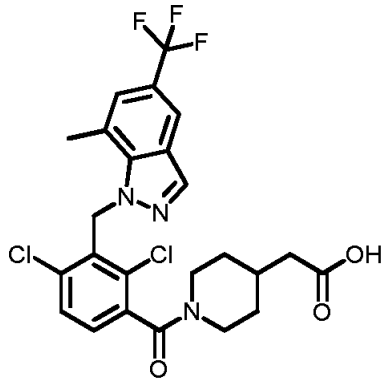
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (125 mg, 63%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-3-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoico (140 mg, 0,32 mmol) y clorhidrato de metil 2-(piperidin-4-il)acetato (82 mg, 0,42 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,62 min; MS *m*/*z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,56 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,08 (s, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,28 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 3: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

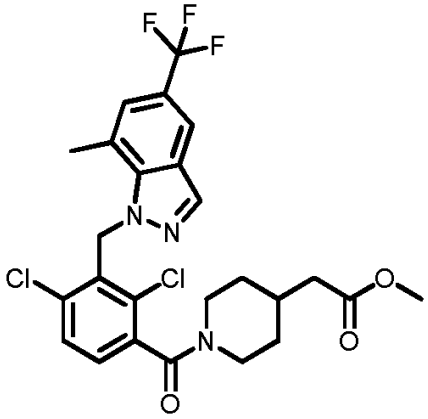


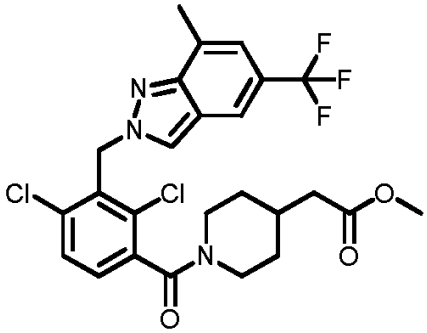
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (102 mg, 87%) se preparó a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (120 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,89 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,12 (ancho, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,31 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 0,15 (m, 2H).

Ejemplo EC: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato y metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperi-din-4-il)acetato

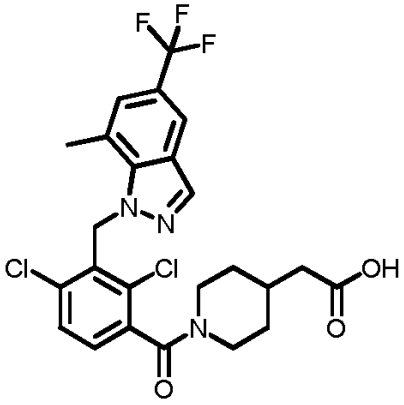




Usando un procedimiento similar al Ejemplo DD, Etapa 1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (115 mg, 8,5%) y metil 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato (350 mg, 26%) se prepararon a partir de 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indazol (500 mg, 2,5 mmol) (Preparación 78) y metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (1,4 g, 3,2 mmol) (Preparación 53). metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato. LC/MS (Método i): R_t = 2,51 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 y 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 y 7,37 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,06 y 6,07 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,57 (m 1H), 1,13 (m, 2H).

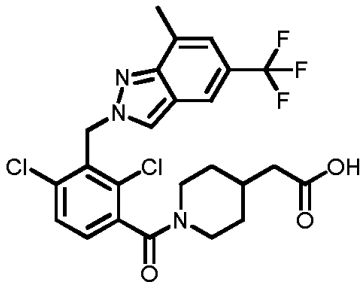
metil 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato. LC/MS (Método i): R_t = 2,47 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,55 y 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 y 7,43 (d, J=8,26 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,59 y 3,58 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-idazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



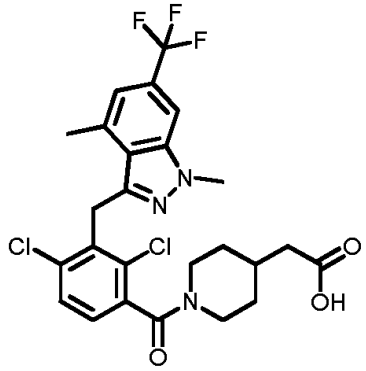
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)- 1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (113 mg, 97%) se preparó a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (119 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,73 min; MS *m*/*z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 y 8,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 y 7,37 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,08 y 7,07 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,12 (m, 2H).

Ejemplo ED: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

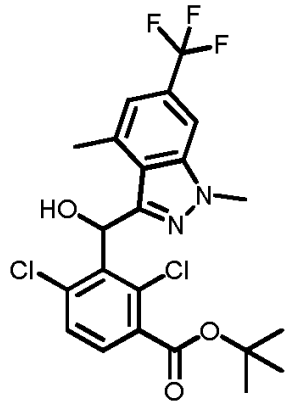


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (76 mg, 64%) se preparó a partir de metil 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[7-metil-5-(trifluorometil)indazol-2-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato (121 mg, 0,22 mmol) (Ejemplo EC, etapa 1). LC/MS (Método g): R_t=1,70 min; MS *m*/*z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,13 (ancho, 1H), 8,55 y 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 y 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,51 y 7,43 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 597 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Ejemplo EE: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

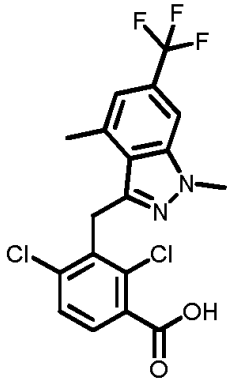


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)- 1*H*-indazol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato



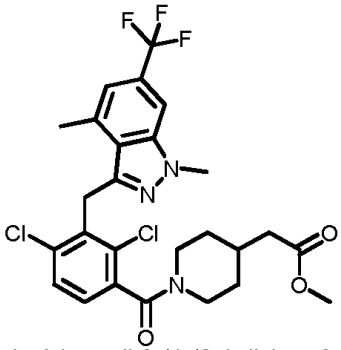
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo FE, Etapa 1, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato (149 mg, 63%) se preparó a partir de 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H* -inda-zol-3-carbaldehído (100 mg, 0,41 mmol) (Preparación 79) y *terc*-butil 2,4-diclorobenzoato (153 mg, 0,62 mmol) ((Preparación #33, Etapa A). LC/MS (Método i): R_t=2,72 min; MS *m*/*z*: 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,95 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 6,35 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2 y calentamiento a 50 °C, ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoico (66 mg, 61%) se preparó a partir *de terc*-butil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato (149 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,39 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 13,50 (ancho, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

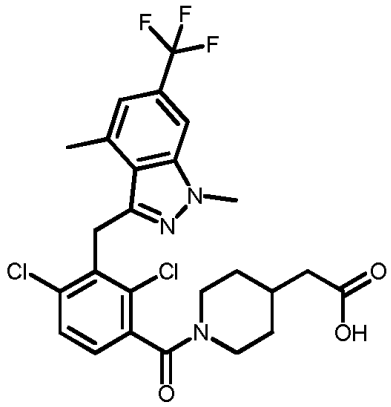
Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-in-dazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (110 mg, 82%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoico (100 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de metil 2-(piperidin-4-il)acetato (69,6 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,62 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,59 y 7,56 (d, *J*=8,3 Hz,

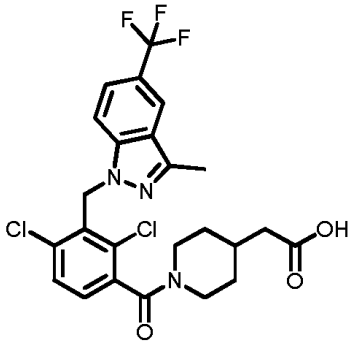
1H), 7,35 y 7,27 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,91 y 3,90 (s, 3H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

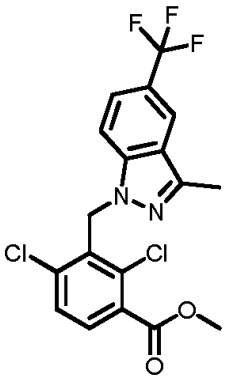


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5 ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-in-dazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (71 mg, 67%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (105 mg, 0,19 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,78 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 y 7,57 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,36 y 7,28 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,91 y 3,90 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

Ejemplo EF: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

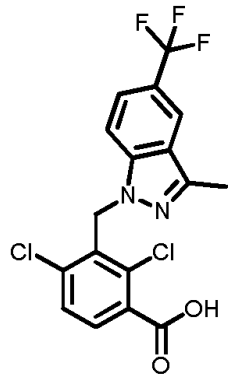


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoato



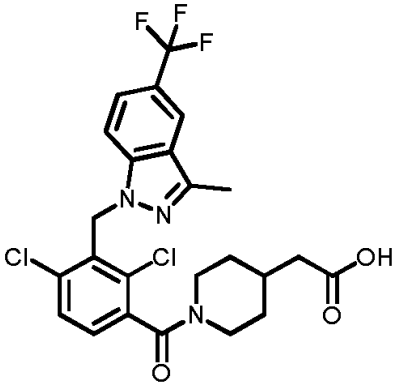
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DD, Etapa 1 metil 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-inda-zol-1-il)metil)benzoato (1,44 g, 86%) se preparó a partir 3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (800 mg, 4 mmol) y metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (1,5 g, 5,2 mmol) (Preparación #1, Etapa B). LC/MS (Método i): R_t = 2,55 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8,17 (m, 1H), 7,94 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico



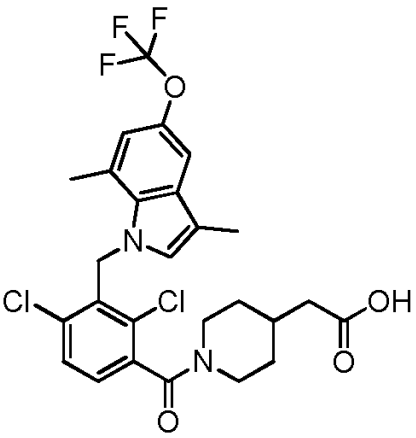
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (1,22 g, 88%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoato (1,44 g, 3,45 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,23 min; MS *m*/*z*: 403 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,69 (br., 1H), 8,19 (m, 1H), 7,96 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

Etapa 3: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

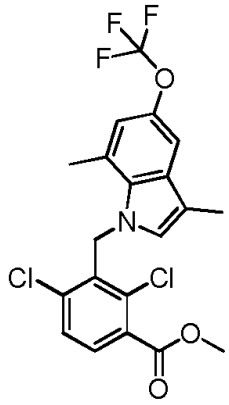


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6 y el Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (104 mg, 79%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0,25 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,71 min; MS *m*/*z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 8,19 (s 1H), 94 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,61 y 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,33-7,44 y 7,37 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,80 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,47 y 2,46 (ds, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo EG: ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético

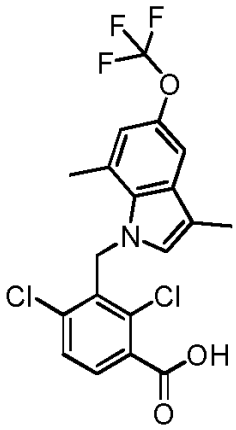


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato



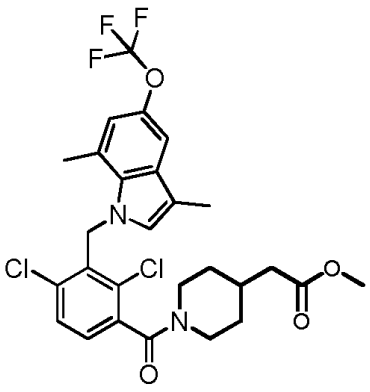
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DH, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (336 mg, 62%) se preparó a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (Preparación #61) (280 mg, 1,22 mmol) y *terc*-butil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (498 mg, 1,46 mmol) (Preparación # 1, Etapa B). LC/MS (Método i): R_t = 2,82 min; MS *m*/*z*: 446 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,87 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (272 mg, 85%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (332 mg, 0,7 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,53 min; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,65 (ancho, 1H), 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

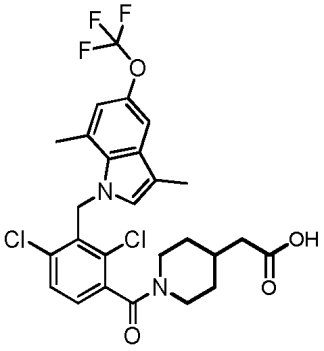
Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (100 mg, 76%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-4-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0,2 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (90 mg, 0,4

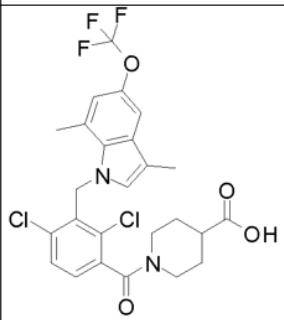
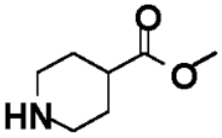
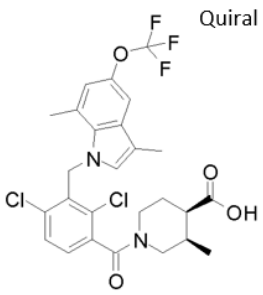
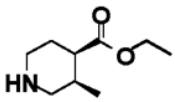
mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,68 min; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 y 7,67 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5H), 7,45 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,50 y 6,47 (s, 1H), 5,80 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (m, 1H) 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

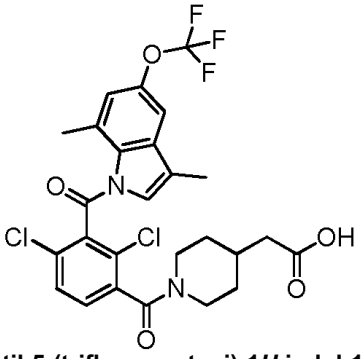


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (78 mg, 83%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (96 mg, 0,16 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,96 min; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 7,69 y 7,68 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5H), 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,50 y 6,46 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

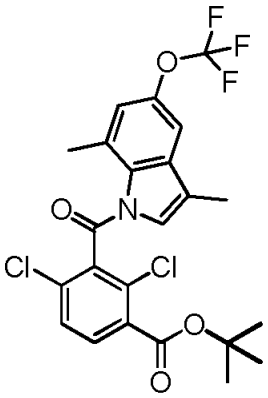
Tabla EG. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (Ejemplo EG Etapa 2) usando el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo EG Etapa 3 y 4 con las aminas apropiadas.

Ejemplo #	Producto	Amina	Éster intermedio		Ácido final	
			R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
EG-1			2,64 (Método i)	557	1,94 (Método g)	543
EG-2	 Quiral	 (Preparación 84)	2,89 (Método i)	585	1,97 (Método g)	557

Ejemplo EH: ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)indol-1-carbonil]benzoil]-4-piperi-dil]acético

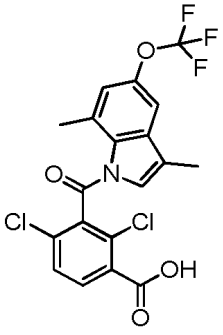


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato



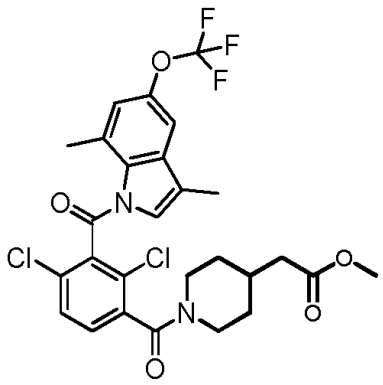
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 1, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (330 mg, 40%) se preparó a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (Preparación 61) (415 mg, 1,81 mmol) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato (513 mg, 1,65 mmol) (Preparación #44). LC/MS (Método j): Rt = 2,71 min; MS *m*/*z*: 502 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,98 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,16 (d, *J*=1,3 Hz, 3H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 2: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato



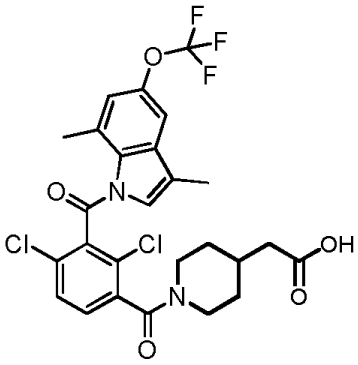
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico (280 mg, 96%) se preparó a partir *de terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (330 mg, 0,65 mmol). LC/MS (Método k): R_t = 2,56 min; MS *m*/*z*: 446 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,9 (ancho, 1H), 8,04 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,16 (d, *J*=1,2 Hz, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



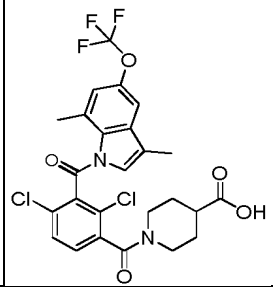
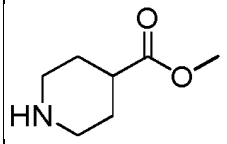
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (93 mg, 71%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico (100 mg, 0,22 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (87 mg, 0,44 mmol). LC/MS (Método k): Rt = 2,70 min; MS *m*/*z*: 585 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,79 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35 y 7,31 y 7,09 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,59 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,12 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

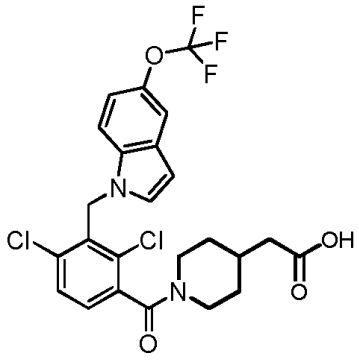


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 5, 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il) acético (48 mg, 55%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (90 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,95 min; MS *m*/*z*: 571 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,11 (ancho, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,43 (ancho, 1H), 7,37 y 7,31 y 7,10 (m, 1H), 7,27 (ancho, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,15 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

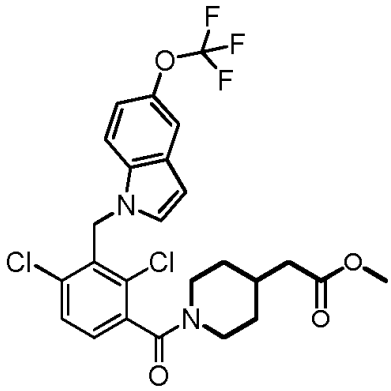
Tabla EH. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil) benzoico (Ejemplo EH, Etapa 2) usando el mismo procedimiento como se describió en el Ejemplo EH, Etapa 3 y 4 con las aminas apropiadas.

Ejemplo #	**Producto**	**Amina**	**Éster intermedio**		**Ácido final**	
			R_t min	***m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$**	**R_t min**	***m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$**
EH-1			2,66 (Método k)	571	1,94 (Método g)	559

Ejemplo EI: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

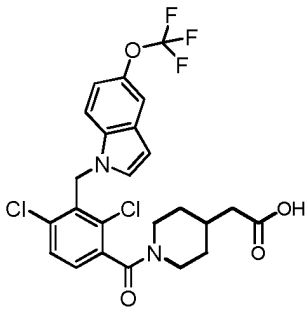


Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



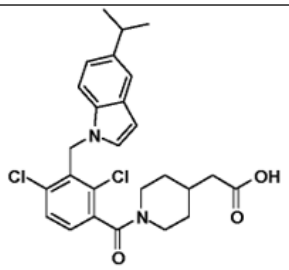
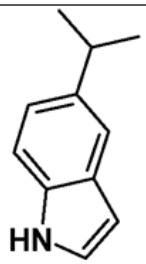
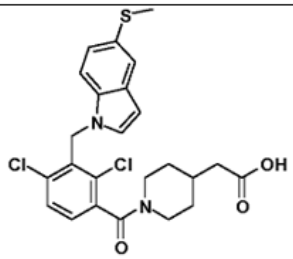
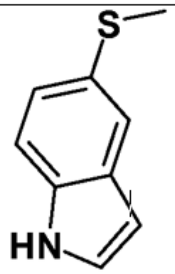
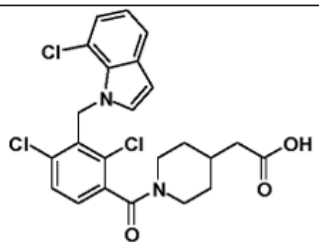
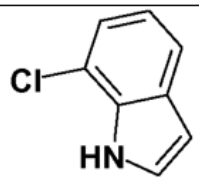
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (141 mg, 77%) se preparó a partir de 5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (68 mg, 0,34 mmol) y metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (Preparation 53) (192 mg, 0,44 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,60 min; MS *m*/*z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,50 y 7,42 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 5,62 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,59 y 3,58 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

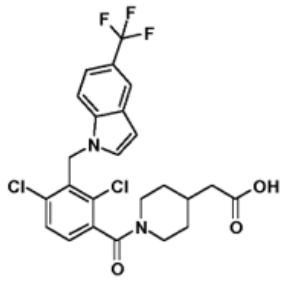
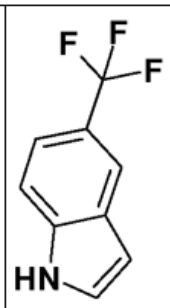
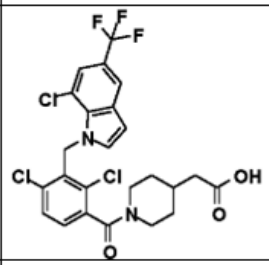
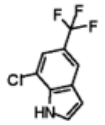
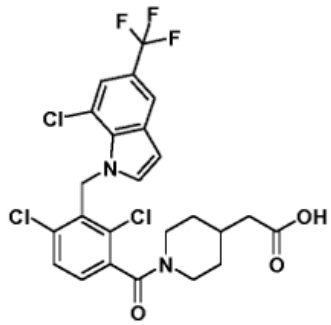
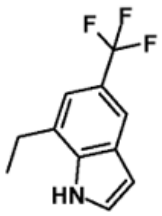
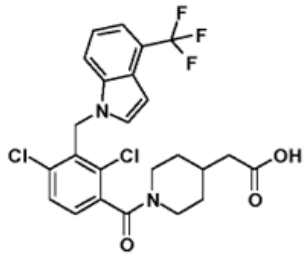
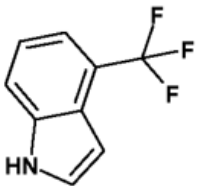
Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(triftuorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



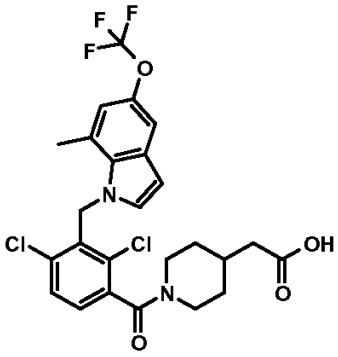
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (75 mg, 58%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (132 mg, 0,24 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,77 min; MS *m*/*z*: 529 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,50 y 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 5,62 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

Tabla EI. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il) acetato (Preparación 53) usando el mismo procedimiento que se describe en ejemplo EI, Etapa 1 y 2 con el indol apropiado.

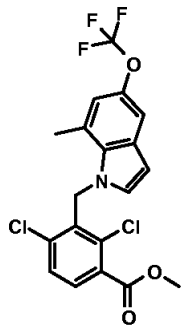
Ejemplo #	Producto	Indol	Éster intermedio		Ácido final	
			R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
EI-1			2,69 (Método i)	501	1,89 (Método g)	487
EI-2			2,45 (Método i)	507	1,69 (Método g)	491
EI-3			No aislado		1,79 (Método g)	479

EI-4			1,96 (Método g)	527	1,78 (Método g)	513
EI-5		 Preparación 62	2,78 (Método i)	561	1,96 (Método g)	547
EI-6		 Preparación 63	2,71 (Método i)	555	1,91 (Método g)	541
EI-7			2,55 (Método i)	527	1,77 (Método g)	513

Ejemplo EJ: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

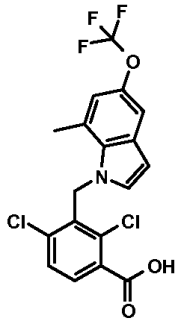


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metilo)



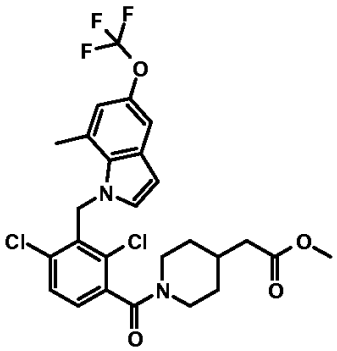
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DH, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (910 mg, 69%) se preparó a partir 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (Preparación #64) (600 mg, 2,8 mmol) y *terc*-butil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (914mg, 3,07 mmol) (Preparación #1, Etapa B). LC/MS (Método j): R_t = 2,34 min; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,88 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,67 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,45 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



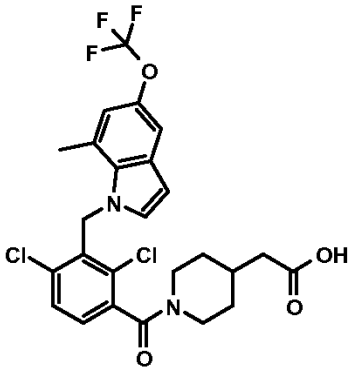
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (840 mg, 91%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (900 mg, 2,08 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,85 min; MS *m*/*z*: 418 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,78 (ancho, 1H), 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,66 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,45 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 2,90 (s, 3H)

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



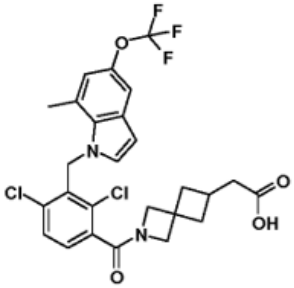
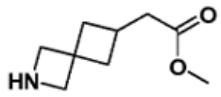
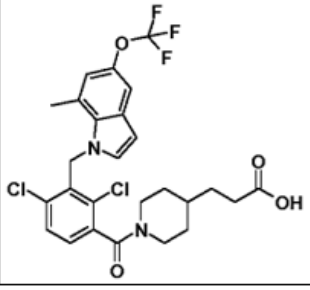
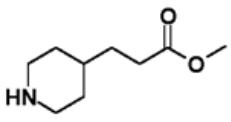
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (240 mg, 82%) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (200 mg, 0,48 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (111 mg, 0,57 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,14 min; MS *m*/*z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,70 y 7,71 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 y 7,45 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,89 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,05-1,27 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il) acético A-1668537.0

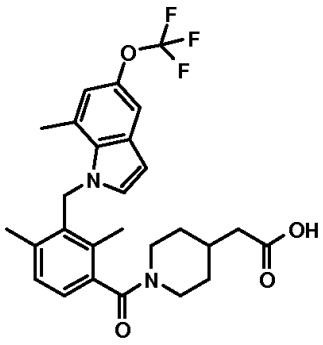


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (150 mg, 67%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-4-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (230 mg, 0,41 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,88 min; MS *m*/*z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,08 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 y 7,45 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,69 y 6,68 (d, *J*=8,1Hz 1H), 6,46 (m, 1H), 5,89 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,15(m, 2H), 1,93(m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,12(m, 2H).

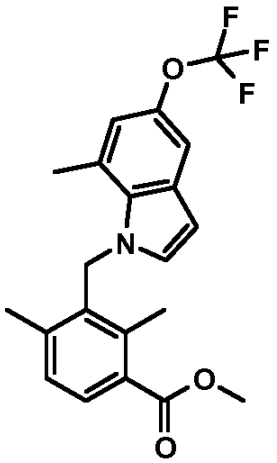
Tabla EJ. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil) benzoico (Ejemplo EJ, Etapa 2) usando el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo EJ, Etapa 3 y 4 con las aminas apropiadas.

Ejemplo #	Producto	Amina	Éster intermedio		Ácido final	
			R_t min	*m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t min	*m*/*z* ESI+ $(M+H)^+$
EJ-1		 Preparación 82	2,16 (Método j)	569	1,89 (Método g)	555
EJ-2			2,74 (Método i)	571	1,92 (Método g)	557

Ejemplo EK: ácido 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

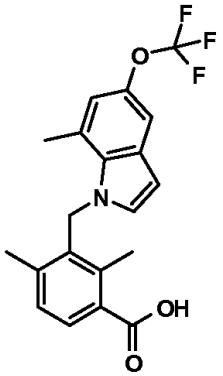


Etapa 1: metil 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato



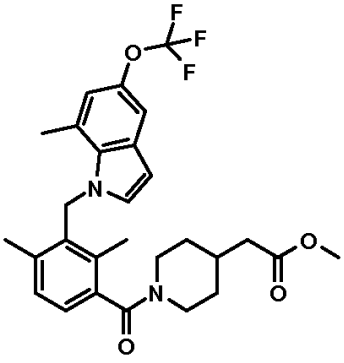
A una solución de 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H-indol* (Preparación 64) (200 mg, 0,93 mmol) en ACN (4 mL) se añadió carbonato de cesio (454 mg, 1,4 mmol) y 3-(clorometil)-2,4-dimetilbenzoato (227 mg, 1,1 mmol) (Preparación #54) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche, luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo 10% a 20% en ciclohexano) para dar 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (300 mg, 64%). LC/MS (Método j): R_t = 2,37 min; MS *m*/*z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,71 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,46 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,73 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil) benzoico (245 mg, 84%) se preparó a partir de metil 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (292 mg, 0,75 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,89 min; MS *m*/*z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,01 (ancho, 1H), 7,70 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,47 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,38 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

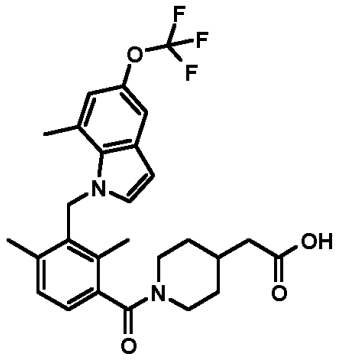
Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (135 mg, 90%) se preparó a partir de ácido 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (110 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (68 mg, 0,35 mmol). LC/MS

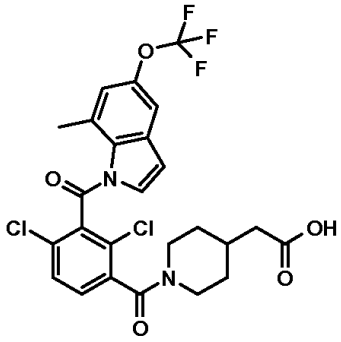
(Método j): R_t = 2,08 min; MS *m*/*z*: 517 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,35 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,16 y 7,08 (d, *J*=9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,10 y 2,05 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,12 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

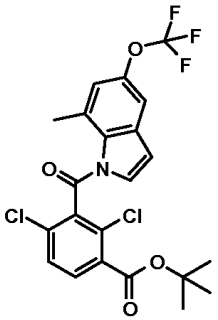


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (115 mg, 85%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-4-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (130 mg, 0,25 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,84 min; MS *m*/*z*: 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 11,90 (br, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 y 7,21 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,16 y 7,09 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,68 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,10 y 2,05 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,05 (m, 2H).

Ejemplo EL: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

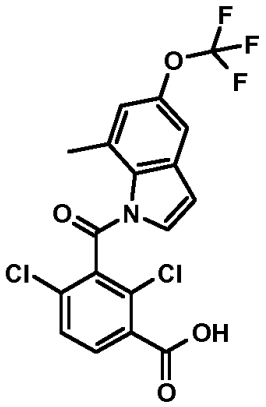


Etapa 1: terc-butil 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato



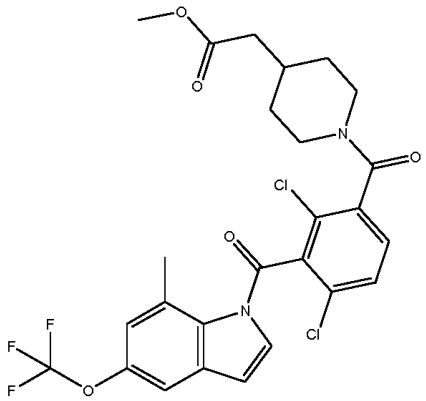
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 1, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (840 mg, 88%) se preparó a partir 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (Preparación 64) (600 mg, 2,8 mmol) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(fluorocarbonil)benzoato (631 mg, 2 mmol) (Preparación 55). LC/MS (Método j): R_t = 2,74 min; MS *m*/*z*: 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,84 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico



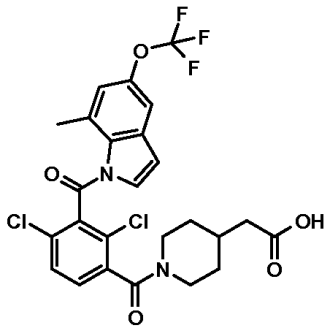
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-*1H-indol-1-carbonil)* benzoico (705 mg, 97%) se preparó de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (807 mg, 1,65 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,77 min; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,90 (ancho, 1H), 8,03 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,84 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (240 mg, 82%) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (200 mg, 0,48 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (111 mg, 0,57 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,14 min; MS *m*/*z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,70 y 7,71 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 y 7,45 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,89 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,05-1,27 (m, 2H).

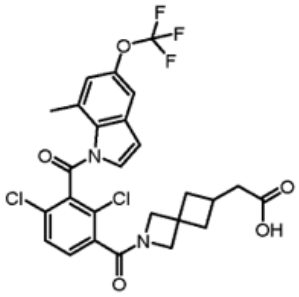
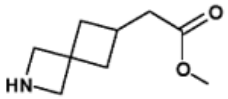
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



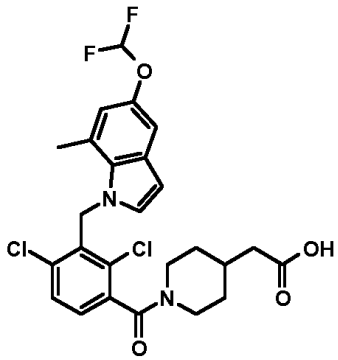
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (150 mg, 67%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (230 mg, 0,41 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,88 min; MS *m*/*z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,08 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 y 7,45 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 7,37 (s,

1H), 6,93 (s, 1H), 6,69 y 6,68 (d, *J*=8,1Hz 1H), 6,46 (m, 1H), 5,89 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,15(m, 2H), 1,93(m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,12(m, 2H).

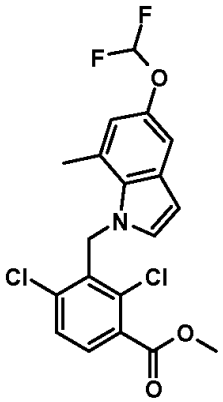
Tabla EL. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de *ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-carbonil) benzoico* (Ejemplo EL, Etapa 2) usando el mismo procedimiento con las aminas apropiadas como se describe en el ejemplo EL, Etapa 3 y 4.

Ejemplo #	Producto	Amina	Éster intermedio		Ácido final	
			R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
EL-1		 Preparación 82	2,15 (Método j)	583	1,89 (Método g)	569

Ejemplo EM: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



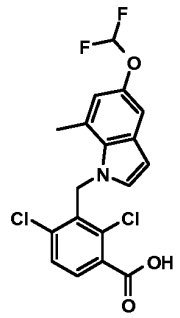
Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (300 mg, 47%) se preparó a partir de 5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol (Preparación 65) (280 mg, 1,42 mmol) y metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (423 mg, 1,42 mmol) (Preparación #1, Etapa B).

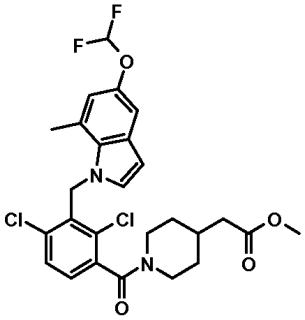
LC/MS (Método i): R_t = 2,63 min; MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,87 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,81(m, 1H), 6,61 (d, *J*=3,1Hz, 1H), 6,39 (d, *J*=3,1Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-*1H* -indol-1-il)metil)benzoico



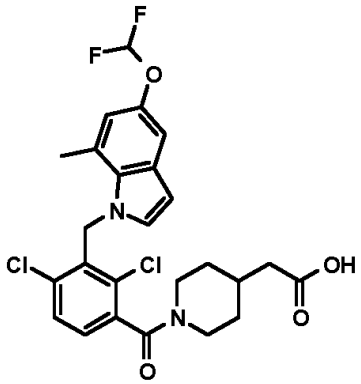
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil) benzoico (270 mg, 93%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (295 mg, 0,7 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,29 min; MS *m*/*z*: 400 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,74 (ancho, 1H), 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 2,87 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



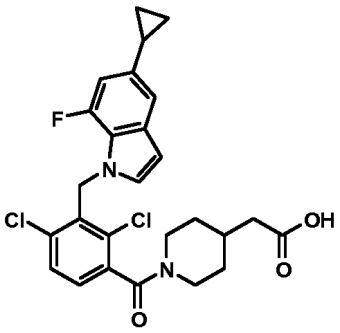
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (120 mg, 83%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de metil 2-(piperidin-4-il)acetato (53 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,50 min; MS *m*/*z*: 539 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,69 y 7,68 (dd, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,52 y 7,44 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

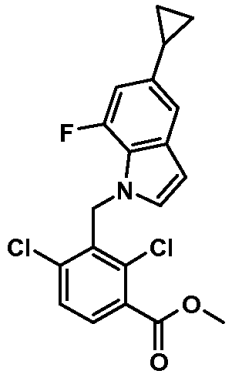


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (105 mg, 85%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (120 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,71 min; MS *m*/*z*: 525 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 11,13 (ancho, 1H), 7,69 y 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,52 y 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (t, *J*=75 Hz 1H), 6,80 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m, 1 H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo EN: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

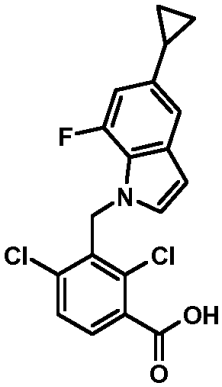


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H* -indol-1-il)metil)benzoato



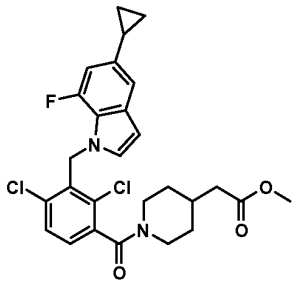
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (610 mg, 68%) se preparó a partir de 5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*- indol (Preparación 66) (400 mg, 2,28 mmol) y metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (680 mg, 2,28 mmol) (Preparación #1, Etapa B). LC/MS (Método i): R_t = 2,84 min; MS *m*/*z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,76 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



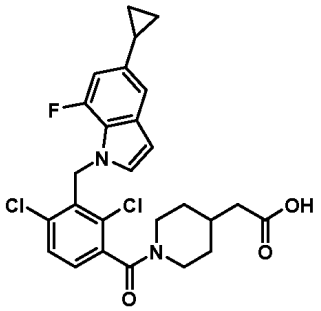
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, el ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro- *1H* -indol-1-il)metil) benzoico (602 mg, 97%) preparado a partir de metil 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro- *1H* -indol-1-il)metil)benzoato (610 mg, 1,55 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,49 min; MS *m*/*z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 1,98 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



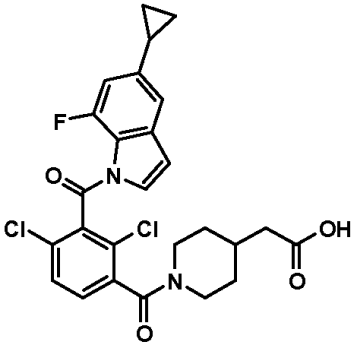
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (115 mg, 84%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0,26 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (102 mg, 0,52 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,69 min; MS *m*/*z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,67 y 7,65 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,48 y 7,40 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,74 y 6,69 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,69-5,73 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,17 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

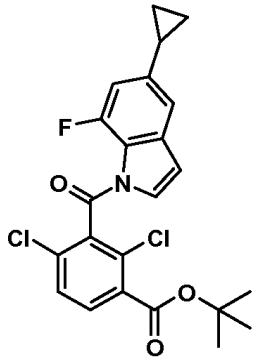


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (114 mg, 99%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (115 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,88 min; MS *m*/*z*: 503 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 7,66 y 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,49 y 7,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,73 y 6,70 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,73 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

Ejemplo EO: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

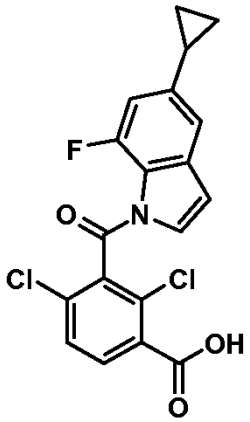


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro- 1*H*-indol-1-carbonil)benzoato



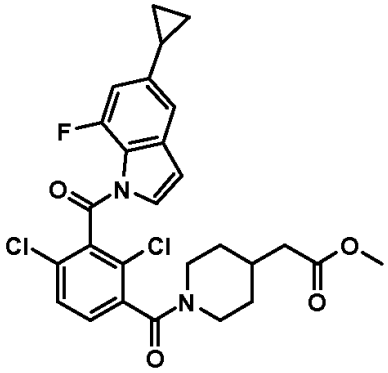
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 1, se preparó *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (1,05 g, 94%) a partir de 5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol (Preparación 66) (400 mg, 2,28 mmol) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(fluorocarbonil)benzoato (1 g, 3,4 mmol) (Preparación 55). LC/MS (Método i): R_t = 2,89min; MS *m*/*z*: 448 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,98 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,56 (m, 9H), 0,99 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico



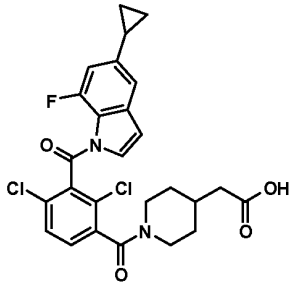
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico (834 mg, 91%) a partir de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (1 g, 2,3 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,23 min; MS *m*/*z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,86 (ancho, 1H), 8,03 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=9Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



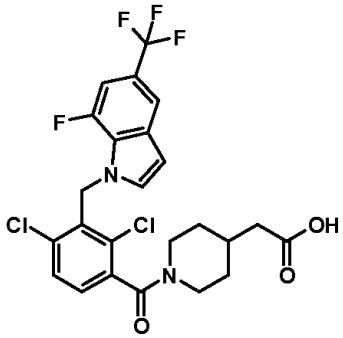
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (107 mg, 79%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico (100 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (74 mg, 0,38 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,50 min; MS *m*/*z*: 531 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,13-7,14 (m, 4H), 7,02-6,74 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 3H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1H-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

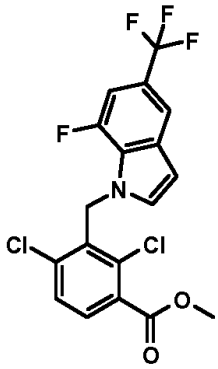


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (80 mg, 77%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (107 mg, 0,2 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,72 min; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12,04 (ancho, 1H), 8,12-7,16 (m, 4H), 7,00-6,73 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 0,99 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Ejemplo EP: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trilluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)ace-tico

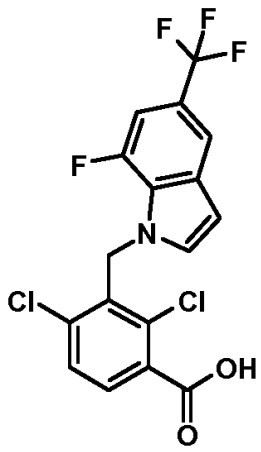


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato



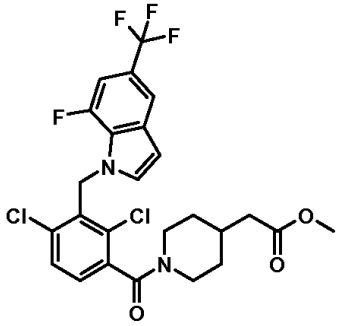
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DH, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (324 mg, 69%) se preparó a partir de 7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H-indol* (Preparación 67) (225 mg, 1,1 mmol) y metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (350 mg, 1,1 mmol) (Preparación #1, Etapa B). LC/MS (Método i): R_t = 2,81 min; MS *mlz*: 420 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,85 (m, 2H), 7,72 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,07 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



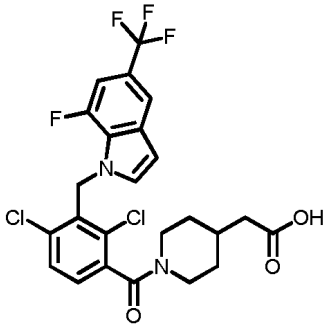
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (299 mg, 97%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato (320 mg, 0,76 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,47 min; MS *m*/*z*: 406 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,73 (ancho, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,70 (*J*=8,3 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,06 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,88 (s, 2H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)ac-etato



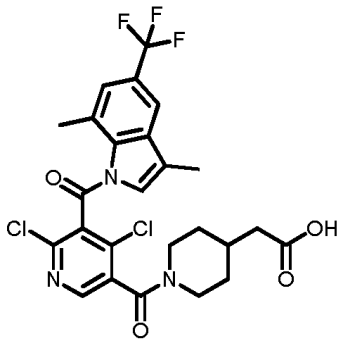
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1 metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (103 mg, 77%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0,26 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (71 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,67 min; MS *m*/*z*: 545 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,68 y 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,50 y 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,84 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,56 (m, 1 H), 1,14 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

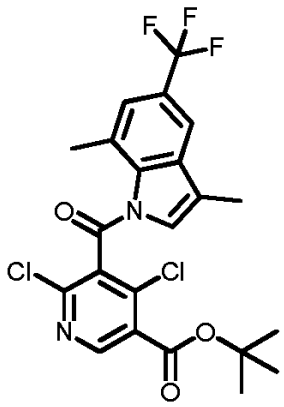


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (84 mg, 83%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (103 mg, 0,17 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,87 min; MS *m*/*z*: 531 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,11 (br, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 y 6,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,51 y 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,84 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo EQ: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

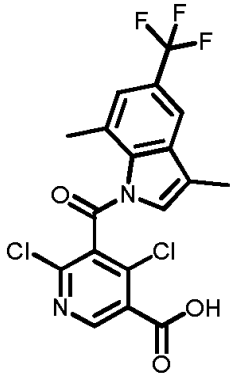


Etapa 1: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotinato



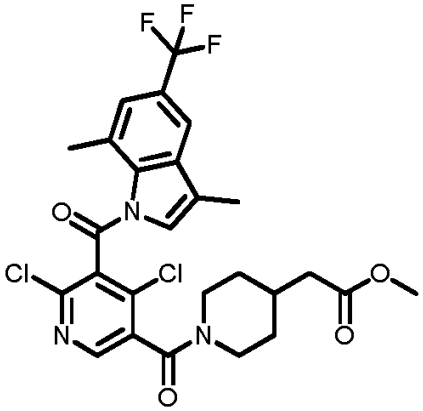
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 1, *c*butil 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotinato (1,36 g, 63%) se preparó a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (Preparación #43) (0,95 g, 4,46 mmol) y *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(clorocarbonil)nicotinato (2,07 g, 6,68 mmol) (Preparación 56). LC/MS (Método i): Rt = 2,81 min; MS *m*/*z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,59 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotínico



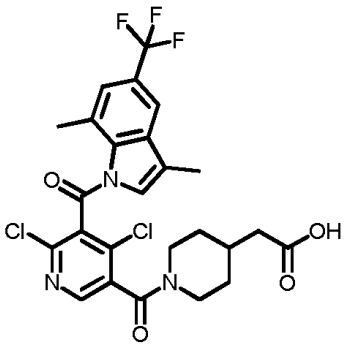
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotínico (1,48 g, 100%) se preparó a partir de *terc*- butil 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotinate (1,36 g, 2,79 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,30 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 14,20 (ancho, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato



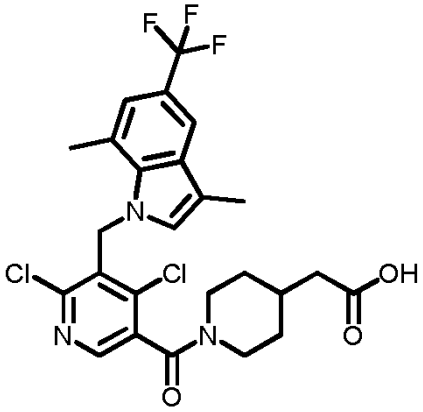
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato (280 mg, 42%) se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotínico (500 mg, 1,16 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (337 mg, 1,74 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,48 min; MS *m*/*z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,70 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 y 7,50 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,18 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

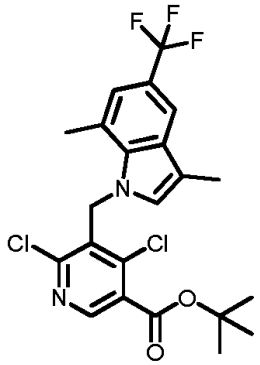


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético (176 mg, 64%) se preparó a partir de metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato (278 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,86 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,11 (ancho, 1H), 8,70 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 y 7,50 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,73 y 3,45 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo ER: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

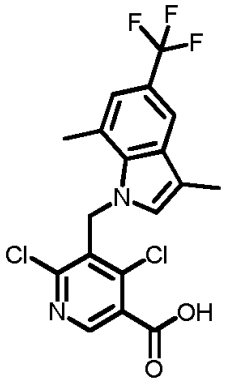


Etapa 1: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinato



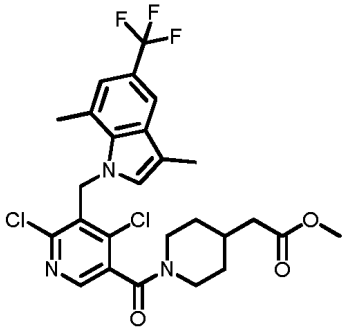
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DH, Etapa 1, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinato (85 mg, 28%) se preparó a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (Preparación #43) (100 mg, 0,47 mmol) y *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)nicotinato (167 mg, 0,47 mmol) (Preparación 57). LC/MS (Método j): R_t = 2,66 min; MS *m*/*z*: 473 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotínico



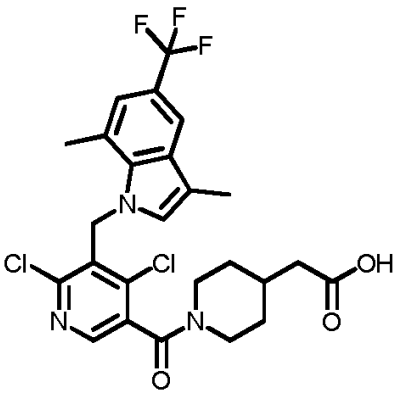
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotínico (80 mg, 70%) se preparó a partir de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinato (85 mg, 0,18 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,30 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 14,14 (ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato



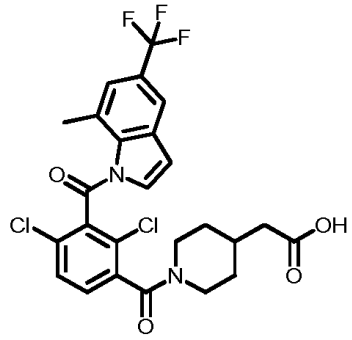
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A, etapa 6, metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato (60 mg, 60%) se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotínico (70 mg, 0,17 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (41,8 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,58 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,56 y 8,49 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 y 6,73 (s, 1H), 5,88 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,50 y 3,57 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,29 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

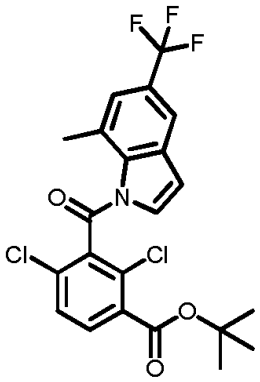


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo O, Etapa 4, ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético (36 mg, 70%) a partir de metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato (50 mg, 0,09 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,80 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 8,56 y 8,49 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,75 y 6,73 (s, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,19 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Ejemplo ES: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

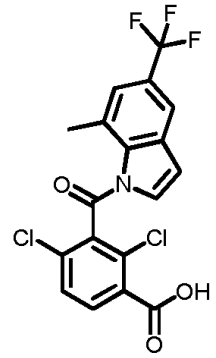


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato



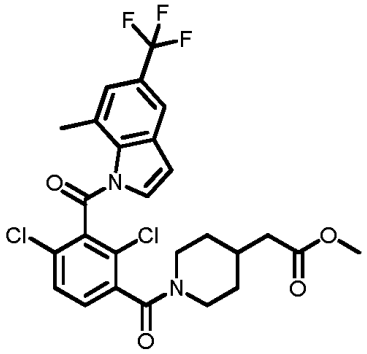
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 1, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (684 mg, 72%) se preparó a partir 7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (Preparación #49) (400 mg, 2 mmol) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato (684 mg, 2,2 mmol) (Preparación #44). LC/MS (Método j): R_t = 2,61 min; MS *m*/*z*: 472 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,00 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico



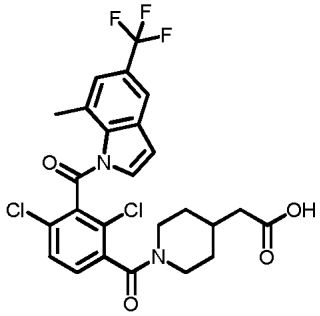
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-l-carbonil)benzoico (595 mg, 99%) se preparó de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoato (684 mg, 1,5 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,68 min; MS *m*/*z*: 416 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,91 (ancho, 1H), 8,06 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



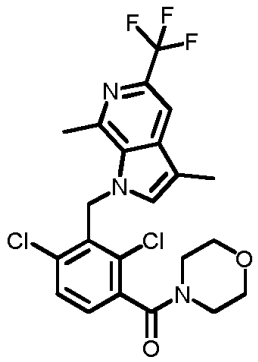
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (118 mg, 88%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoico (100 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (93 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,58 min; MS *m*/*z*: 555 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,93 (m, 1H), 7,82 y 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72-7,35 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,18 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



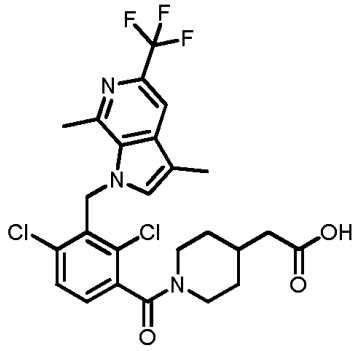
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (99 mg, 84%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (118 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,86 min; MS *m*/*z*: 541 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,16 (ancho, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,81 y 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72-7,36 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,55 y 3,24 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Ejemplo ET: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

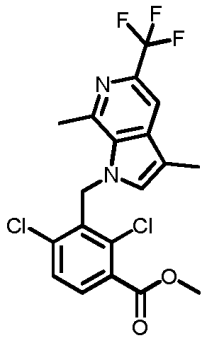


Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (101 mg, 67%) se preparó a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (Preparación 68) (66 mg, 0,31 mmol) y (2,4-dicloro-3-(clorometil)fenil)(morfolino)metanona (105 mg, 0,34 mmol) (Preparación #11). LC/MS (Método g): R_t = 1,68 min; MS *m*/*z*: 486 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,96 (d, *J*=15 Hz, 1H), 5,89 (d, *J*=15 Hz, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,20 (m, 3H).

Ejemplo EU: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

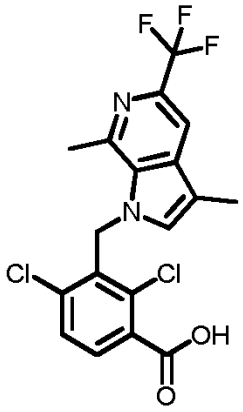


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoato



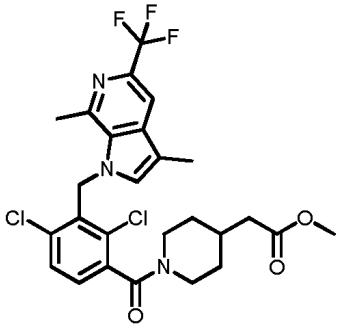
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DH, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoato (600 mg, 74%) se preparó a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (Preparación 68) (300 mg, 1,4 mmol) y metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (417 mg, 1,4 mmol) ((Preparación #1, Etapa B). LC/MS (Método i): Rt = 2,60 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoico



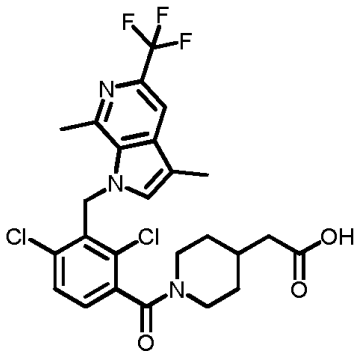
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoico (610 mg, 99%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoato (600 mg, 1,4 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,23 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (225 mg, 73%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoico (230 mg, 0,55 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (117 mg, 0,60 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,46 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,72 y 7,71 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,54 y 7,47 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,82 y 6,80 (s, 1H), 5,92 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

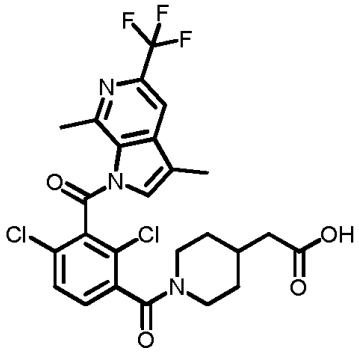
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



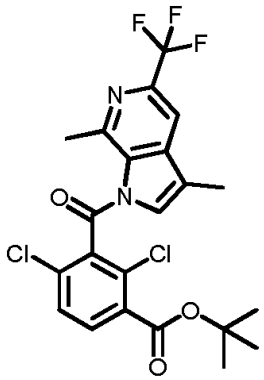
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (130 mg, 59%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (225 mg, 0,40 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,63 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,09 (ancho, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 y

7,70 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,55 y 7,53 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,82 y 6,79 (s, 1H), 5,92 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,12 (m, 2H).

Ejemplo EV: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

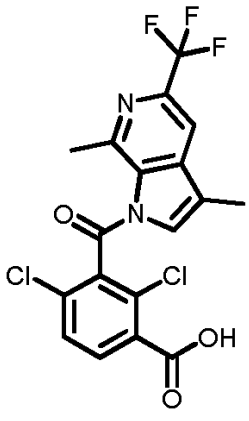


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoato



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 1, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoato (690 mg, 68%) se preparó a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (Preparación 68) (350 mg, 1,6 mmol) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato (911 mg, 2,94 mmol) (Preparación #44). LC/MS (Método i): R_t = 2,80 min; MS *m*/*z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

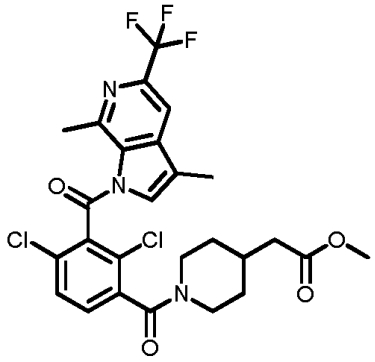
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pyrro-lo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoico (370 mg, 52%) se preparó a partir de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-

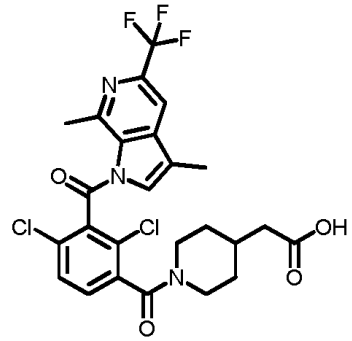
1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoato (690 mg, 1,4 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,19 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,08 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,24 (d, *J*=1,3 Hz, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



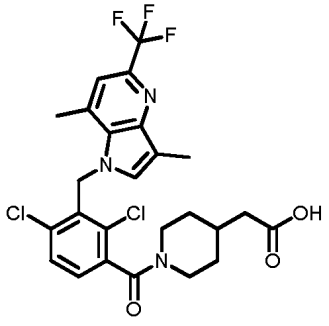
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (85 mg, 58%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoico (100 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (49 mg, 0,25 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,45 min; MS *m*/*z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,67 (m, 1,5H), 7,48 (m, 0,5H), 4,46 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,25 y 2,24 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

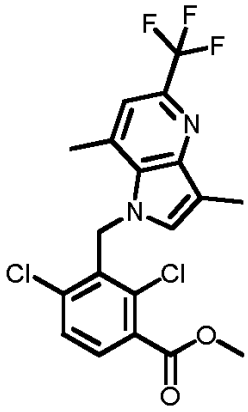


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (48 mg, 57%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (85 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,73 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,70 (m, 1,5H), 7,47 (m, 0,5H), 3,60 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo EW: ácido2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoyl)piperidin-4-il)acético

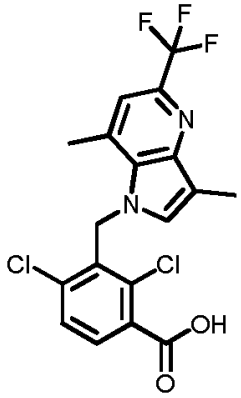


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato



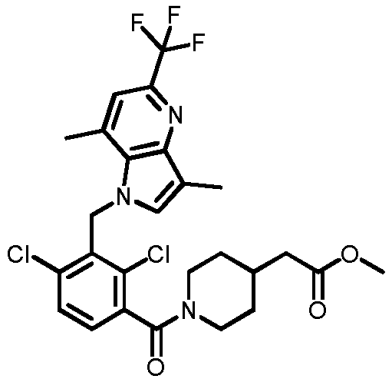
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DH, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato (579 mg, 96%) se preparó a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (300 mg, 1,4 mmol) (Preparación 69) y metil 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato (417 mg, 1,4mmol) (Preparación n# 1, Etapa B). LC/MS (Método i): R_t = 2,56 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,19 (m, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoico (545 mg, 97%) se preparó a partir de 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato (579 mg, 1,34 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,23 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,70 (ancho, 1H), 7,85 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,19 (m, 3H).

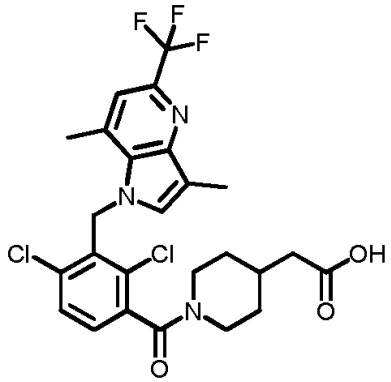
Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (86 mg, 64%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de metil (4-

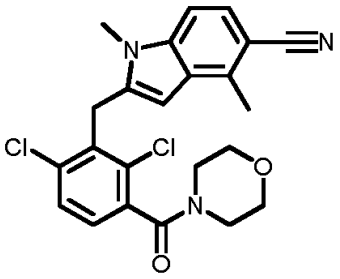
piperidil)acetato (93 mg, 0,48 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,44 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 7,71 y 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 y 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,93 y 6,91 (m, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

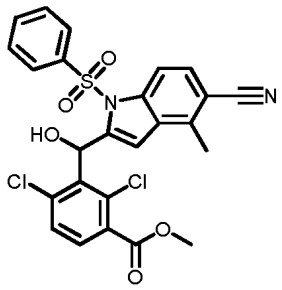


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (64 mg, 80%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dichlo-ro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (81 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,20 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,18 (ancho, 1H), 7,70 y 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,53 y 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 y 6,91 (s, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,20 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo EX: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo

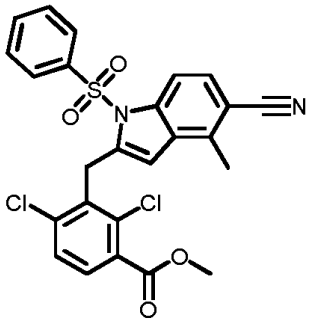


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato



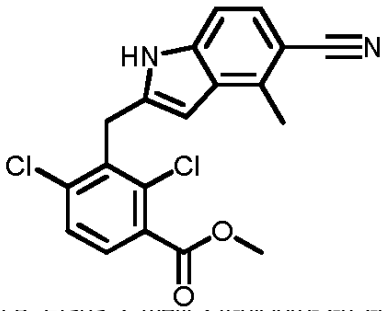
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (1,92 g, 76%) se preparó a partir de *N*-(4-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (1,7 g, 4,3 mmol) (Preparación 70) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (1,2 g, 4,7 mmol) (Preparación #1). LC/MS (Método i): R_t = 2,41 min; MS *m*/*z*: 587 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,01 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,04 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (10459453-791-001)



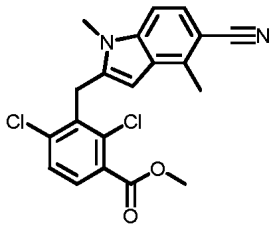
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,74 g, 85%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenil-sulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (1,9 g, 3,6 mmol).
LC/MS (Método i): R_t = 2,74 min; MS *m*/*z*: 513 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,14 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,86 (m, 4H), 6,05 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



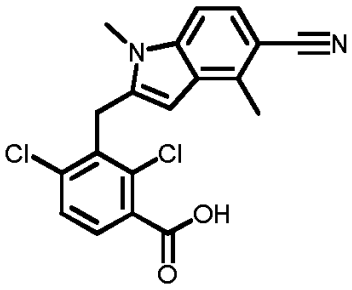
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,13 g, 83%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (1,72 g, 3,3 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,38 min; MS *m*/*z*: 373 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,63 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,03 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,1 g, 94%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,1 g, 2,95 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,48 min; MS *m*/*z*: 387 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

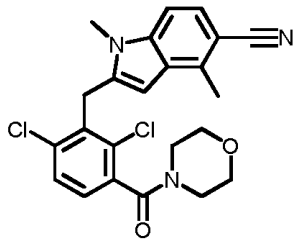
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (1,01 g, 93%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,1 g, 2,81 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,15 min; MS *m*/*z*: 373 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,71 (ancho,

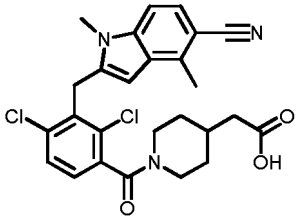
1H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Etapa 6: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo

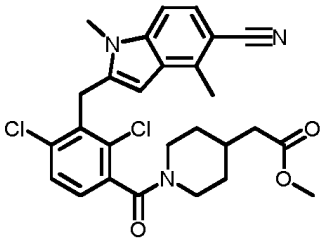


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-carbonitrilo (80 mg, 66%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (100 mg, 0,27 mmol) y morfolina (28 mg, 0,32 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,60 min; MS *m*/*z*: 442 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,68 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo EY: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

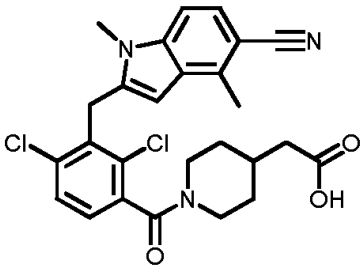


Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



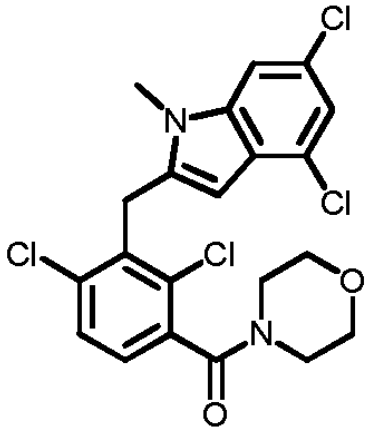
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (150 mg, 84%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (130 mg, 0,35 mmol) (Ejemplo EX, Etapa 5) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (81 mg, 0,42 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,33 min; MS *m*/*z*: 512 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 y 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 5,76 y 7,72 (s, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,59 y 3,56 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,49 y 2,47 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

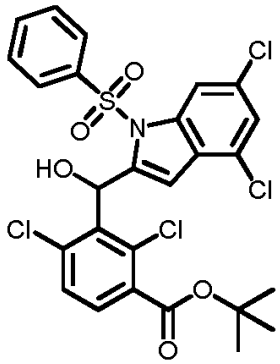


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (122 mg, 88%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (140 mg, 0,27 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,56 min; MS *m*/*z*: 498 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 7,66 y 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 5,76 y 5,72 (s, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,89 y 3,88 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,49 y 2,47 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo EZ: (2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

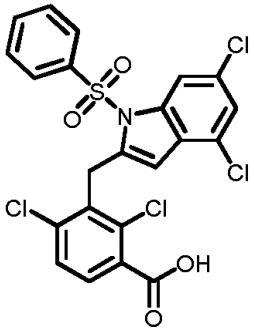


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato



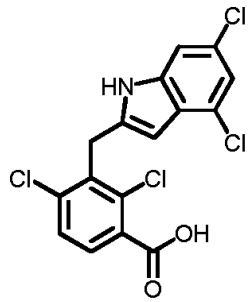
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo CJ, Etapa 1, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (870 mg, 44%) se preparó a partir de 4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1,08 g, 3,31 mmol) (Preparación 71) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (900 mg, 3,27 mmol) (Preparación #33, Etapa B). LC/MS (Método j): R_t = 2,70 min; MS *m*/*z*: 658 $[M-H]^-$ + CH3COOH; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,99 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,54 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



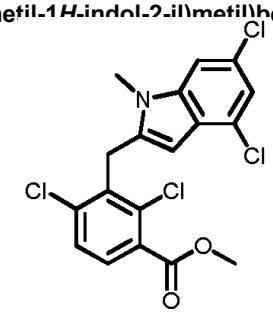
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (565 mg, 60%) se preparó a partir *de terc*-butil 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (1 g, 1,76 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,30 min; MS *m*/*z*: 526 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,68 (ancho, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,57 (m, 2H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



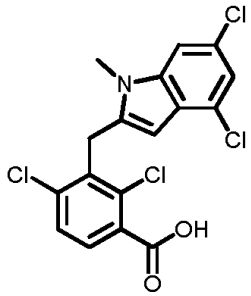
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (416 mg, 53%) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (465 mg, 0,9 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,42 min; MS *m*/*z*: 386 $[M-H]^-$

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



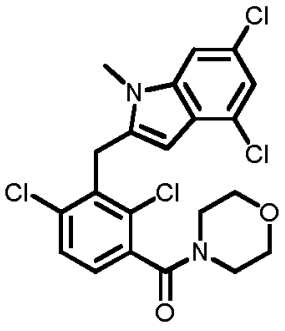
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (268 mg, 73%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (342 mg, 0,87 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,85 min; MS *m*/*z*: 416 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*=1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



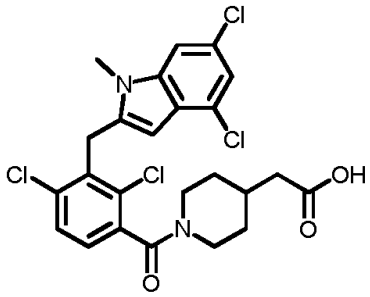
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1-2-il)metil)benzoico (165 mg, 51%) a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (265 mg, 0,63 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,53 min; MS *m*/*z*: 402 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,68 (ancho, 1H), 7,76 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,14 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 6: (2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

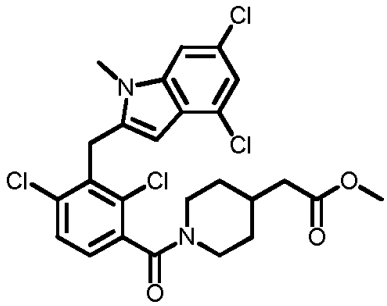


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, (2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (39 mg, 52%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0,16 mmol) y morfolina (27,7 mg, 0,32 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,96 min; MS *m*/*z*: 471 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,20 (m, 2H).

Ejemplo FA: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

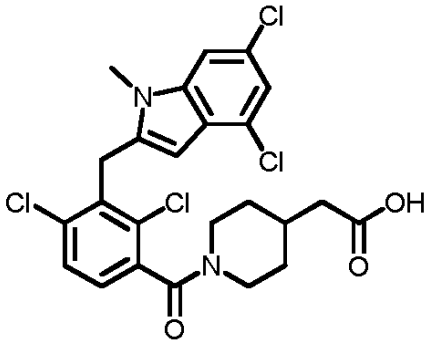


Etapa 1: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



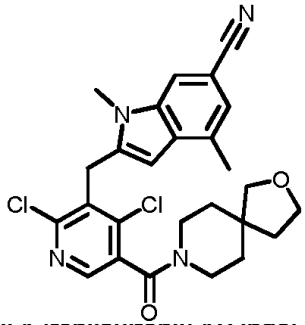
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (32 mg, 47%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (63 mg, 0,12 mmol) (Ejemplo EZ, Etapa 5) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (96 mg, 0,5 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,69 min; MS *m*/*z*: 541 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,66 (m, 2H), 7,44 y 7,37 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,87 y 3,86 (s, 3H), 3,59 y 3,56 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

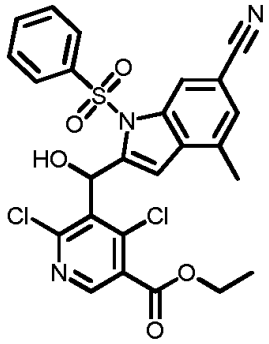


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (17 mg, 57%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (30 mg, 0,055 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,87 min; MS *m*/*z*: 527 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,13 (ancho, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 y 7,37 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,87 y 3,86 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo FB: 2-((2,4-dicloro-5-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decano-8-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo

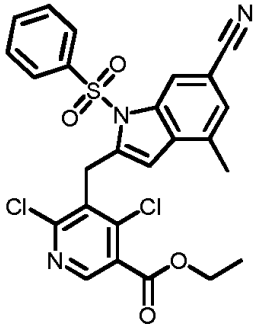


Etapa 1: etil 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)nicotinato



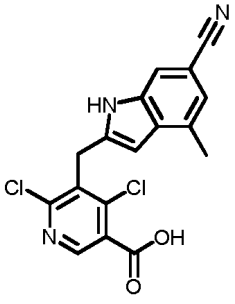
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, etil 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)nicotinato (4,46 g, 41%) se preparó a partir de *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (7,91 g, 19,8mmol) (Preparación #18) y etil 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato (6,53g, 23,82 mmol) (Preparación #38). LC/MS (Método i): R_t = 2,40 min; MS *m*/*z*: 544 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,37 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: etil 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato



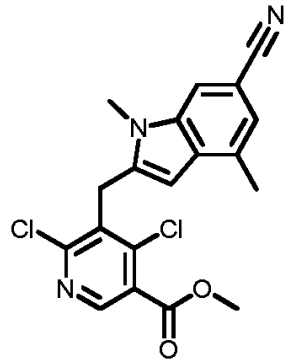
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo Z, Etapa 2, etil 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (3,6 g, 83%) se preparó a partir de etil 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfo-nil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)nicotinato (4,46 g, 8,19 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,71 min; MS *m*/*z*: 528 $[M+H]^+$;
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,37 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,34 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico



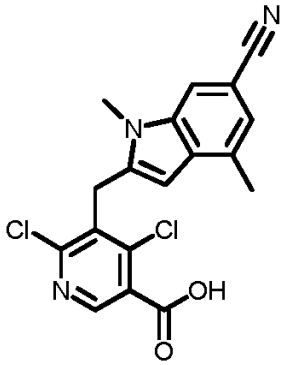
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (3,1 g, 100%) se preparó a partir de etil 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (3,55 g, 6,73 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 1,85 min; MS *m*/*z*: 360 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 4: metil 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato



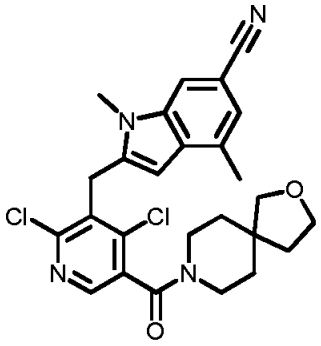
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, metil 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (1,05 g, 31%) se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (3,1 g, 8,61 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,35 min; MS *m*/*z*: 388 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,84 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (ds, 3H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico



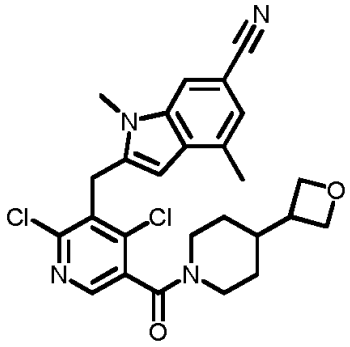
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (870 mg, 86%) se preparó a partir metil 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (1,05 g, 2,7 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 1,87 min; MS *m*/*z*: 374 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,74 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 6: 2-((2,4-dicloro-5-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decano-8-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo



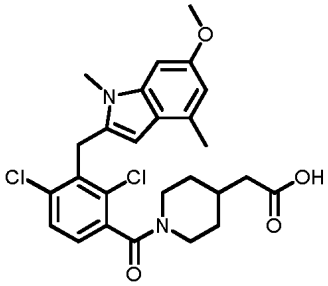
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, 2-((2,4-dicloro-5-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decane-8-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (20 mg, 15%) se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (100 mg, 0,27 mmol) y 2-oxa-8-azaspiro[4,5]decano (49 mg, 0,35 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,60 min; MS *m*/*z*: 497 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,48 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (m, 4H).

Ejemplo FC: 2-((2,4-dicloro-5-(4-(oxetan-3-il)piperidina-1-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo

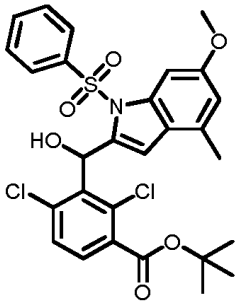


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, 2-((2,4-dicloro-5-(4-(oxetan-3-il)piperidina-1-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (54 mg, 38%) se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (100 mg, 0,27 mmol) y 4-(oxetan-3-il)piperidina (49 mg, 0,35 mmol) (Ejemplo FB, Etapa 5). LC/MS (Método g): R_t = 1,56 min; MS *m*/*z*: 497 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,51 y 8,44 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,88 y 5,83 (s, 1H), 4,46 (m, 7H), 3,90 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,35 y 2,33 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,02 (m, 2H).

Ejemplo FD: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

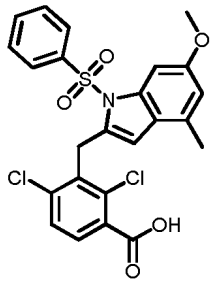


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



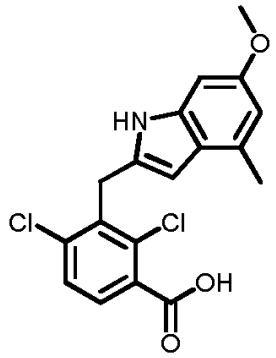
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo CJ, Etapa 1, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (732 mg, 45%) se preparó a partir de 6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (857 mg, 2,84 mmol) (preparación 72) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (939 mg, 3,41 mmol) (Preparación #33, Etapa B). LC/MS (Método i): R_t = 2,71 min; MS *m*/*z*: 634 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,90 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,31 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



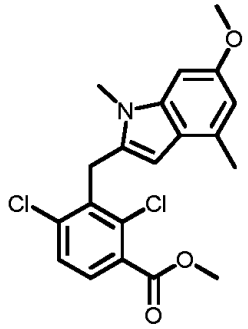
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (638 mg, 100%) se preparó a partir de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (730 mg, 1,27 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,44 min; MS *m*/*z*: 504 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,65 (ancho, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,47 (m 1H), 6,71 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



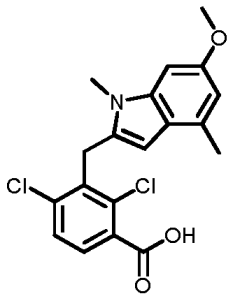
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (55 mg, 1,1 mmol) y se usó crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método i): R_t = 2,11 min; MS *m*/*z*: 364 $[M+H]^+$

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



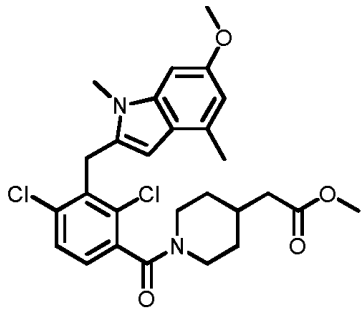
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (500 mg, 100%)se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico crudo. LC/MS (Método i): R_t = 2,53 min; MS *m*/*z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,77 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



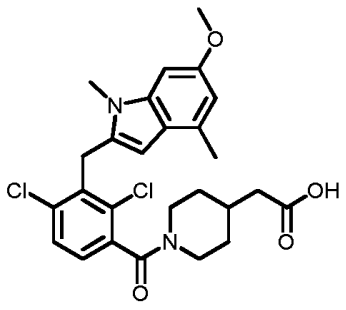
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (305 mg, 62%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (509 mg, 1,3 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,20 min; MS *m*/*z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,59 (ancho, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Etapa 6: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



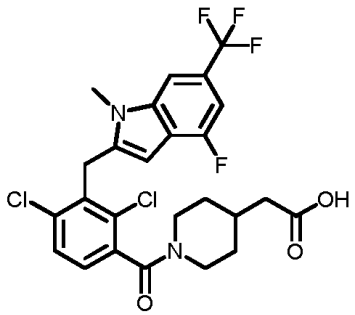
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (83 mg, 61%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (100 mg, 0,26 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (102 mg, 0,53 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,37 min; MS *m*/*z*: 517 $[M+H]^{+1}$H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 y 7,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 y 7,34 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,42 y 5,39 (s, 1H), 4,41 (m, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,59 y 3,57 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,22 y 2,21 (s, 3H), 1,86-2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 7: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

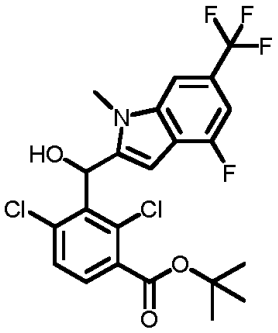


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (55 mg, 68%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (80 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,13 min; MS *m*/*z*: 503 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,08 (s, 1H), 7,64 y 7,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 y 7,34 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,43 y 5,40 (s, 1H), 4,36 (m, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,27 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,21 y 2,21 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Ejemplo FE: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

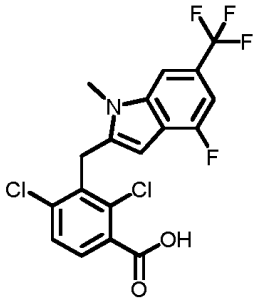


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato



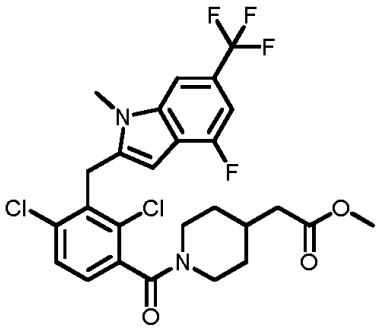
A una solución de *terc*-butil 2,4-diclorobenzoato (125 mg, 0,507 mmol) (Preparación #33, Etapa A) en THF (1,5 mL) bajo argón y enfriado a -78 °C se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (0,230 ml, 0,461 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C y luego se añadió 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbaldehyde (113 mg, 0,461 mmol) (Preparación #73) en solución en THF (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-20% en ciclohexano) para dar *terc*- butil 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (156 mg, 69%). LC/MS (Método i): R_t = 2,76 min; MS *m*/*z*: 492 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=10,7, 0,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



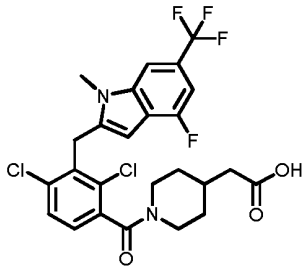
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (43 mg, 100%) se preparó a partir de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (50 mg, 0,1 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,43 min; MS *m*/*z*: 420 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,50 (ancho, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*=10,4, 0,7 Hz, 1H), 5,69 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperid-in-4-il)acetato



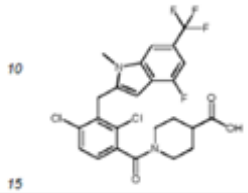
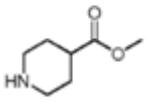
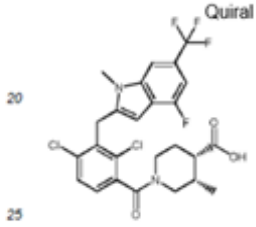
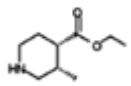
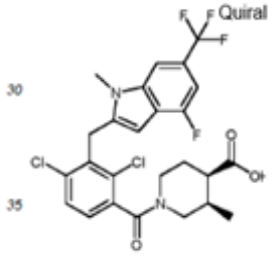
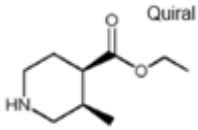
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo A1, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (48 mg, 60%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (60 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (41 mg, 0,21 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,58 min; MS *m*/*z*: 559 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,66 y 7,65 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,45 y 7,38 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 5,72 y 5,68 (s, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,59 y 3,56 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

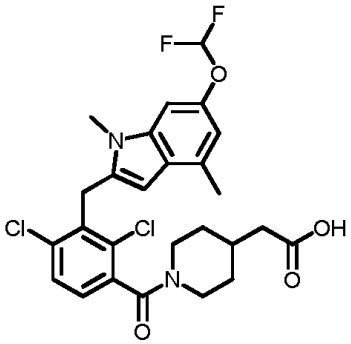


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (40 mg, 86%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (46 mg, 0,08 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,83 min; MS *m*/*z*: 545 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,14 (ancho, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 y 7,65 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,45 y 7,38 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 5,72 y 5,68 (s, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,97 y 3,96 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

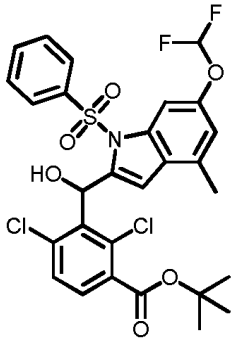
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (ejemplo FE, etapa el mismo procedimiento con las aminas apropiadas como se describe en el ejemplo FE, etapas 3 y 4.

#	Producto	Amina	Éster intermedio		Ácido final	
			R_t min	*m/z* ESI+ (M+H)$^+$	R_t min	*m/z* (M
			2,60 (Método i)	545	1,81 (método g)	531
	 Quiral	 Preparación 83	2,76 (método i)	573	1,84 (método g)	545
	 Quiral	 Quiral Preparación 84	2,76 (método i)	573	1,84 (método g)	545

Ejemplo FF: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



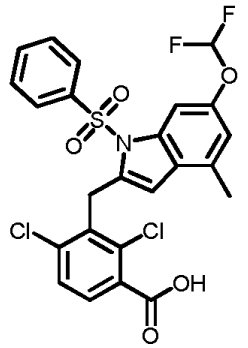
Etapa 1: terc-butil 2,4-dicloro-3-((6-(-difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo CJ, Etapa 1, terc-butil 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1/7-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (807 mg, 36%) se preparó a partir de 6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1/7-indol (1,2 g, 3,6 mmol) (Preparación #ZZ-24) y terc-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (1 g, 3,97 mmol)

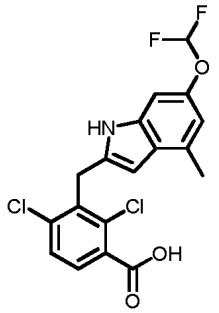
(Preparación #33, Etapa B). LC/MS (Método i): R_t = 2,77 min; MS m/z: 670 [M-H]- + CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,88 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,56 (m, 5H), 7,23 (t, J=73 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-(-difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)benzoico



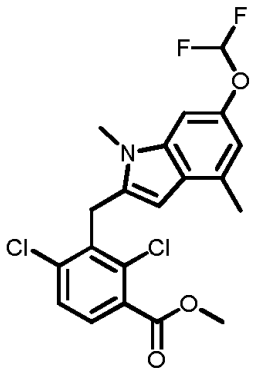
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfo-nyl)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (666 mg, 100%) se preparó a partir *de terc*-butil 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (655 mg, 1 mmol). LC/MS (Método j): Rt = 1,92 min; MS *m*/*z*: 540 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,6 (ancho, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,66 (m, 3H), 7,24 (t, *J*=74,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



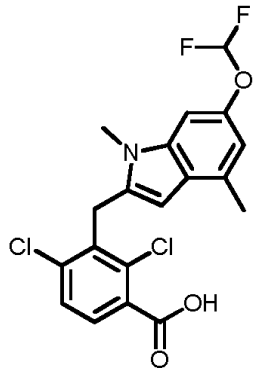
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (456 mg, 100%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (616 mg, 1,1 mmol). El crudo se usó en el siguiente etapa sin purificación. LC/MS (Método j): R_t = 1,53 min; MS *m*/*z*: 400 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,05 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,99 (t, *J*=75,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



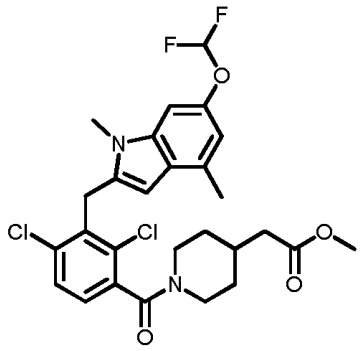
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (350 mg, 72%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (456 mg, 1,1 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,10 min; MS *m*/*z*: 428 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,78 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



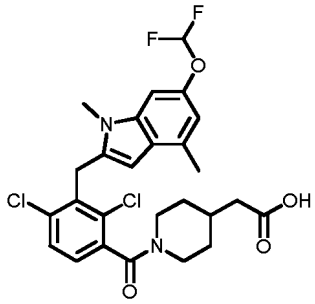
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (319 mg, 94%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (349 mg, 0,8 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,62 min; MS *m*/*z*: 414 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,70 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Etapa 6: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



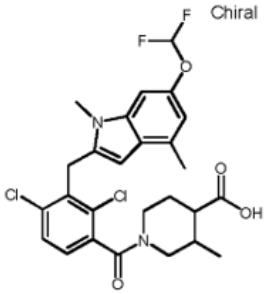
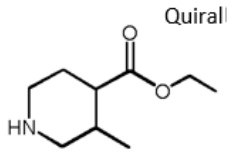
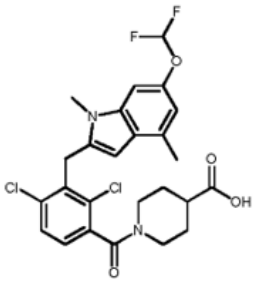
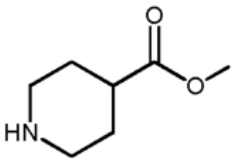
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (123 mg, 92%) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometh-oxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (100 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de metil 2-(piperidin-4-il)acetato (51,4 mg, 0,26 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,89 min; MS *m*/*z*: 553 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,65 (m, 1H), 7,74 y 7,36 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,54 y 5,51 (s, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,59 y 3,56 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,27 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

Etapa 7: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

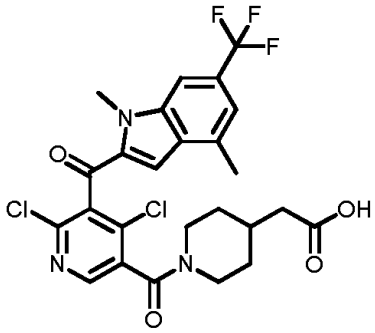


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (98 mg, 83%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (120 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,72 min; MS *m*/*z*: 539 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,07 (ancho, 1H), 7,65 y 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,42 y 7,72 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,54 y 5,51 (s, 1H), 4,43 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,29 y 2,28 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,15 (m, 2H).

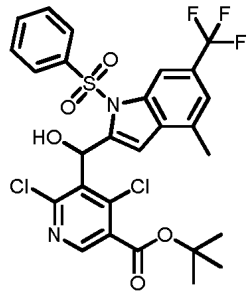
Tabla FF. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo FF, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con las aminas apropiadas como se describe en el Ejemplo FF, Etapas 6 y 7.

Ejemplo # #	Producto	Amina	Éster intermedio		Ácido final	
			R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
FF-1		 Preparación 84	2,64 (Método i)	567	1,7 (Método g)	539
FF-2			2,48 (Método i)	539	1,66 (Método g)	525

Ejemplo FG: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

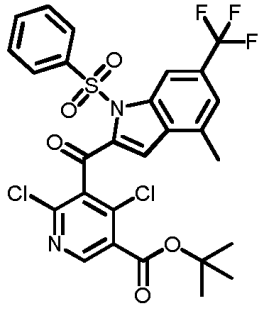


Etapa 1: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato



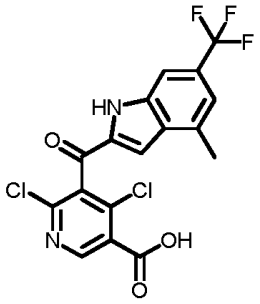
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (5,45 g, 55%) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (7,06 g, 16 mmol) (Preparación #16) y *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-yn-1-il)nicotinate (5,8 g, 19,2 mmol) (Preparación 60). LC/MS (Método i): R_t = 2,77 min; MS *m/z*: 615 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Etapa 2: *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicoti-nato



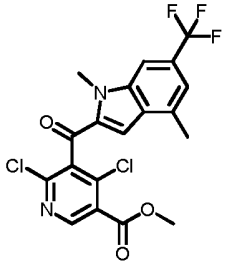
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo AD, Etapa 2, *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotinato (3,84 g, 71%) se preparó a partir de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-me-til-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato (5,4 g, 8,77 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,91 min; MS *m*/*z*: 613 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,97 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,80 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotínico



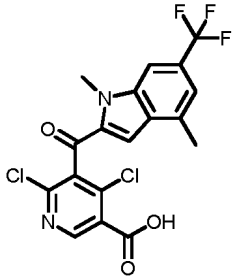
A una solución de *terc*-butil 4,6-dicloro-5-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbon-il)nicotinato (3,74 g, 6,1 mmol) en THF (75 mL) se añadió hidróxido de sodio (30,5 mL, 30,5 mmol) y la mezcla se agitó 20 horas a temperatura ambiente y 6 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente y luego se añadió HCl 1M. El precipitado formado se filtró para dar ácido 4,6-dicloro-5-(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotínico (3,25 g, 59%). Se usa crudo en la siguiente etapa. LC/MS (Método i): Rt = 201 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$

Etapa 4: metil 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotinato



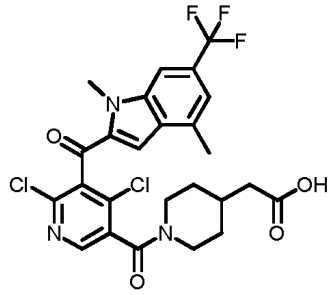
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, metil 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotinato (850 mg, 24%) se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotínico (3,25 g, 7,79 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,06 min; MS *m*/*z*: 445 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotínico



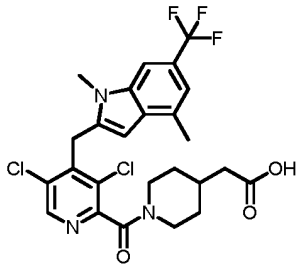
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotínico (780 mg, 95%) se preparó a partir de metil 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotinato (0,85 g, 1,9 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,20 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 14,22 (ancho, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Etapa 6: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

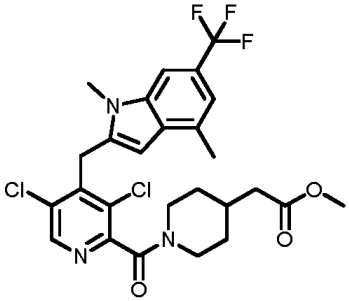


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, seguido del Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il) acético (59 mg, 46%) se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carbonil)nicotínico (100 mg, 0,23 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,81 min; MS *m*/*z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,66 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,18 (m, 2H).

Ejemplo FH: ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)picolinoyl)piperidin-4-il)acético

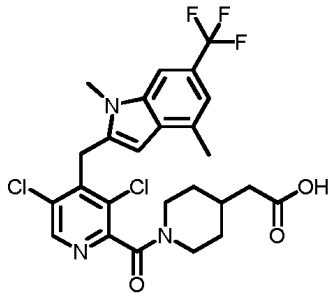


Etapa 1: metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato



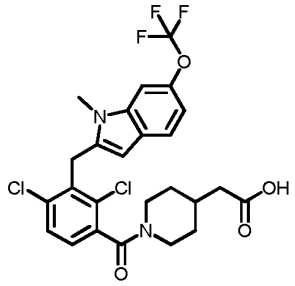
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato (89 mg, 74%) se preparó a partir de ácido 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (90 mg, 0,21 mmol) (Ejemplo BE, Etapa 5). LC/MS (Método j): R_t = 1,85 min; MS *m* /*z* : 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,48 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético

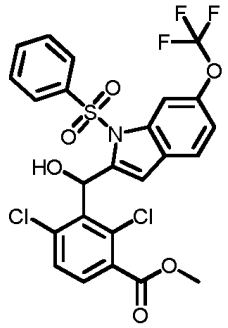


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoyl)piperidin-4-il)acético (60 mg, 70%) se preparó a partir de metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato acid (85 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,76 min; MS *m*/*z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,10 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,48 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

Ejemplo FI: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

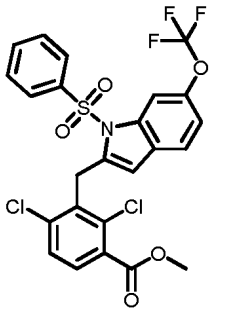


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (2,32 g, 80%) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida (2,2 g, 4,96 mmol) (Preparación 75) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2- in-1-il)benzoato (1,54 g, 5,96 mmol) (Preparación #1). LC/MS (Método i): R_t = 2,39 min; MS *m*/*z*: 632 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,93 (m, 3H), 7,68 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

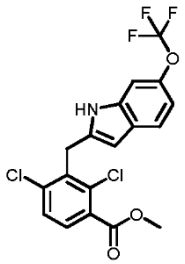
Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (2,25 g, 98%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-

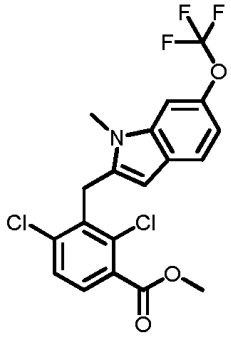
indol-2-il)metil)benzoato (2,3 g, 4 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,68 min; MS *m*/*z*: 558 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,61 (m 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



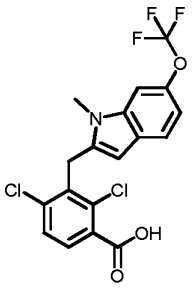
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,4 g, 60%) se preparó a partir metil 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (2,6 g, 4,6 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,38 min; MS *m*/*z*: 418 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,30 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



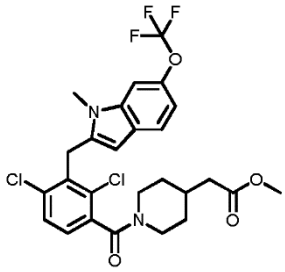
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,1 g, 54%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,35 g, 3,23 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,79 min; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,80 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, *J* =8,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



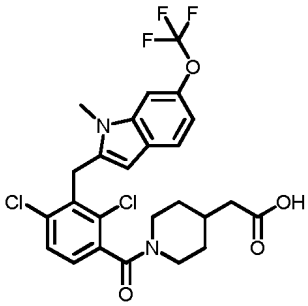
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (990 mg, 100%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1 g, 3,3 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,47 min; MS *m*/*z*: 418 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 13,64 (ancho, 1H), 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 6: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



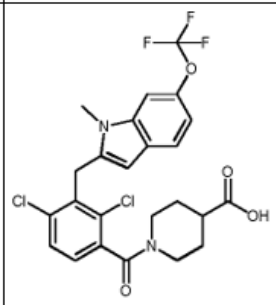
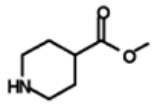
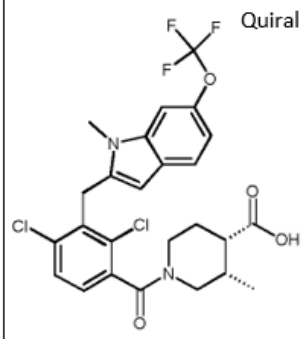
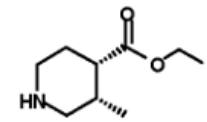
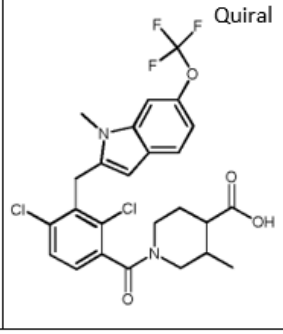
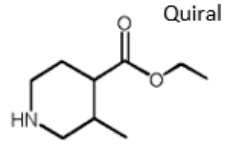
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (180 mg, 88%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (150 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de metil 2-(piperidin-4-il)acetato (83 mg, 0,43 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,64 min; MS *m*/*z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 y 7,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (m, 1,5H), 7,36 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5H), 6,94 (m, 1H), 5,63 y 6,60 (s, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,59 y 3,56 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,16 (m, 2H).

Etapa 7: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

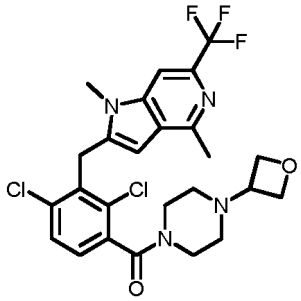


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (150 mg, 88%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (170 mg, 0,30 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,83 min; MS *m*/*z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,64 y 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (m, 1,5H), 7,36 (d, *J*=8,4 Hz, 0,5H), 6,4 (m, 1H), 5,63 y 5,61 (s, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,14 (m, 2H).

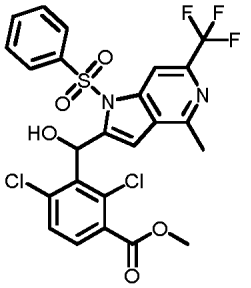
Tabla FI. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo FI, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con las aminas apropiadas como se describe en el Ejemplo FI, Etapa 6 y 7.

Ejemplo #	Producto	Amina	Éster intermedio		Ácido final	
			R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
FI-1			2,60 (Método i)	543	1,81 (Método g)	529
FI-2	 Quiral	 Preparación 83	2,76 (Método i)	571	1,84 (Método g)	543
FI-3	 Quiral	 Quiral Preparación 84	2,75 (Método i)	571	1,80 (Método g)	543

Ejemplo FJ: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona

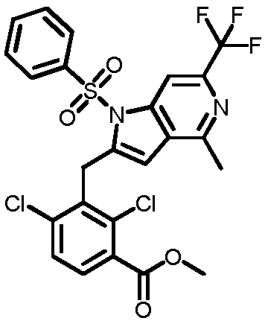


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]pirid-in-2-il)metil)benzoato



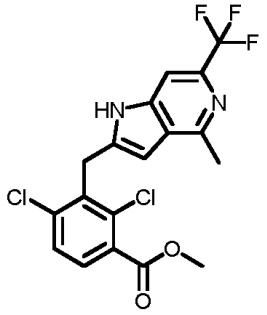
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato (1,16 g, 60%) a partir de *N*-(3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida (1,5 g, 3,4 mmol) (Preparación #39) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (1,0 g, 4 mmol) (Preparación #1). LC/MS (Método i): R_t = 2,46 min; MS *m*/*z*: 573 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato



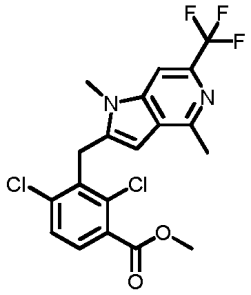
Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato (644 mg, 58%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato (946 mg, 1,6 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,79 min; MS *m*/*z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,32 (s, 1H), 8,05 (m 2H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato



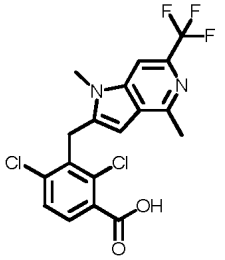
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato (471 mg, 98%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato (644 mg, 1,15 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,30 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 11,95 (ancho, 1H), 7,77 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato



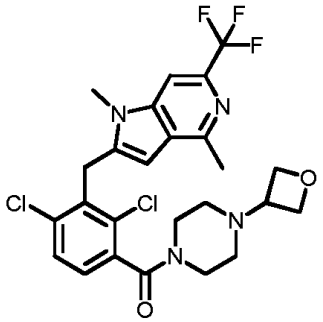
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato (500 mg, 100%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato (468 mg, 1,12 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,42 min; MS *m*/*z*: 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoico



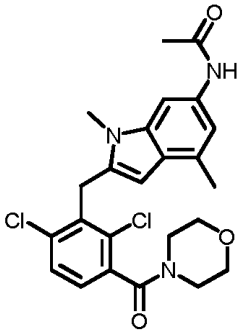
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoico (350 mg, 75%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato (484 mg, 1,12 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,03 min; MS *m*/*z*: 417 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Etapa 6: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(oxe-tan-3-il)piperazin-1-il)metanona

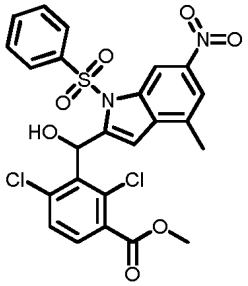


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona (64 mg, 59%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0,19 mmol) y 1-(oxetan-3-il)piperazina (41 mg, 0,29 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,39 min; MS *m*/*z*: 541 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,48 (m, 6H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

Ejemplo FK: *N*-(2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-il)acetamida

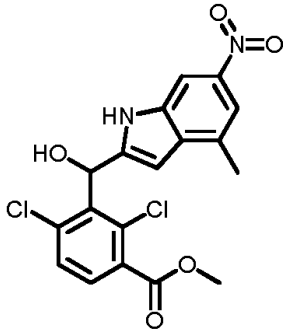


Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



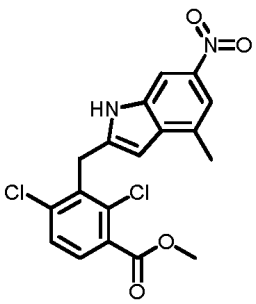
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1-(fenilsul-fonyl)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (559 mg, 63%) se preparó a partir de *N*-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)bence-nosulfonamida (600 mg, 1,6 mmol) (Preparación 76) y metil 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato (544 mg, 2,1 mmol) (Preparación #1). LC/MS (Método i): R_t = 2,49 min; MS *m*/*z*: 531 $[M+H]^+$ -H_2O; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,71 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 2: metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (506 mg, 61%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (1,1 g, 2,0 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,26 min; MS *m*/*z*: 409 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,88 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

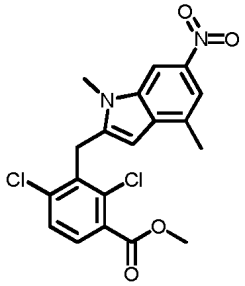
Etapa 3: metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (130 mg, 27%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (493 mg, 1,2

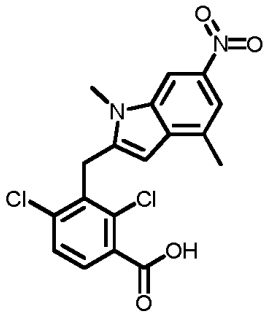
mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,52 min; MS *m*/*z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,84 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,77 (d, *J* =8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* =8,8 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



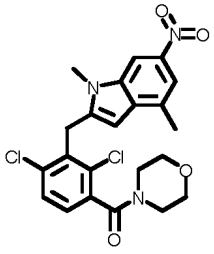
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (161 mg, 100%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (152 mg, 0,4 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,59 min; MS *m*/*z*: 407 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,81(d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



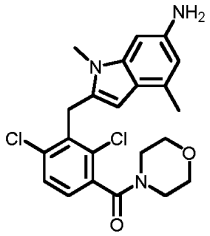
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (145 mg, 93%) se preparó a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (161 mg, 0,39 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,24 min; MS *m*/*z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,68 (br., 1H), 8,35 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,71(m, 1H), 7,68 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 6: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



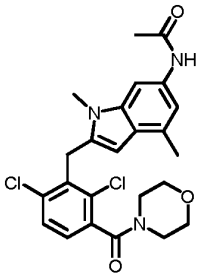
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (217 mg, 100%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (145 mg, 0,36 mmol) y morfolina (38,6 mg, 0,44 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,27 min; MS *m*/*z*: 462 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,47 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 7: (3-((6-amino-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona



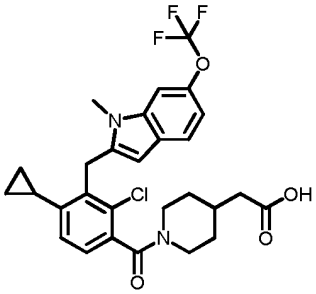
Usando un procedimiento similar a la Preparación #18, Etapa C, (3-((6-amino-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (91 mg, 45%) se preparó a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (217 mg, 0,5 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 1,51 min; MS *m*/*z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,65 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Etapa 8: *N*-(2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-il)acetamida

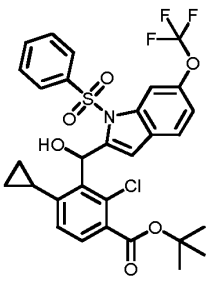


A una solución de (3-((6-amino-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (91 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 mL) se añadió cloruro de acetilo (0,016 mL, 0,232 mmol) y trietilamina (0,053 mL, 0,379 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM al 10% en EtOAc) para dar *N*-(2-(2,6-dicloro-2-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-il)acetamida (57 mg, 54%). LC/MS (Método g): R_t = 1,34 min; MS *m*/*z*: 474 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 9,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,41 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo FL: ácido 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)pipe-ridin-4-il)acético



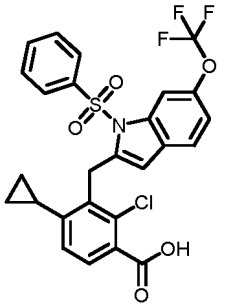
Etapa 1: *terc*-butil 2-cloro-4-ciclopropil-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, *terc*-butil 2-cloro-4-ciclopropil-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (786 mg, 38%) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida (1,26 g, 2,8 mmol) (Preparación 75) y *terc*-butil 2-cloro-4-ciclopropil-3-(1-hidrox-

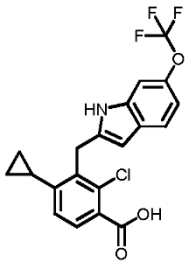
iprop-2-in-1-il)benzoato (1,05 g, 3,42 mmol) (Preparación 58). LC/MS (Método j): R_t = 2,65 min; MS *m*/*z*: 680 $[M-H]^-$ +CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,04 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,96 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,60 ppm (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,80 (m, 4H).

Etapa 2: ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



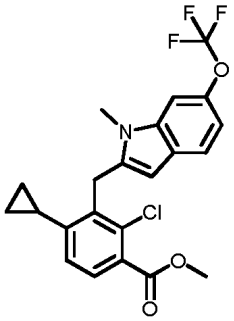
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (223 mg, 81%) se preparó a partir *de terc*-butil 2-cloro-4-ciclopropil-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (250 mg, 0,4 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,17 min; MS *m*/*z*: 548 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,29 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,58 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 1,69 (m, 1H), 0,68 (m, 4H).

Etapa 3: ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



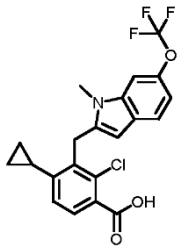
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (164 mg, 100%) se preparó a partir de ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (220 mg, 0,4 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,77 min; MS *m*/*z*: 410 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11,29 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,99 (s, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Etapa 4: metil 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



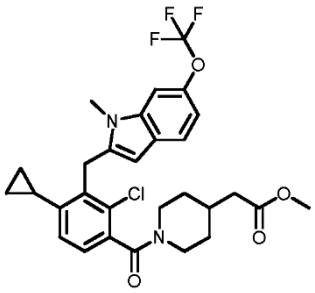
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, metil 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluoromet-oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (100 mg, 57%) se preparó a partir de ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (131 mg, 0,32 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,37 min; MS *m*/*z*: 438 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,65 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



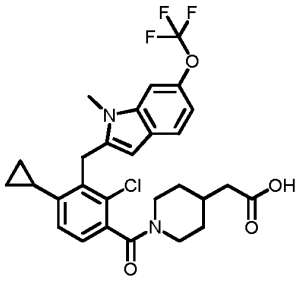
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (77 mg, 81%) se preparó a partir de metil 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (98 mg, 0,22 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,90 min; MS *m*/*z*: 424 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,34 (ancho, 1H), 7,58 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Etapa 6: metil 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)pip-eridin-4-il)acetato



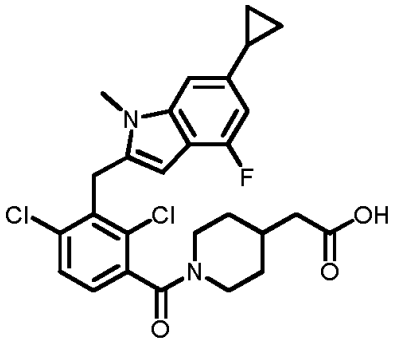
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluor-ometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (80 mg, 80%) se preparó a partir ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (75 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (38 mg, 0,19 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,15 min; MS *m*/*z*: 563 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,51 (s, 1H), 7,43 y 7,42 (d, *J* =8,5 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,59 y 5,56 (s, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,59 y 3,56 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 174 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Etapa 7: ácido 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-2-il)acético

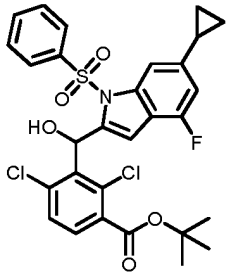


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (66 mg, 84%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2-cloro-4-ciclo-propil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (80 mg, 0,14 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,83 min; MS *m*/*z*: 549 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,21 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 y 7,42 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,25 y 7,18 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,59 y 5,57 (s, 1H), 4,46 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Ejemplo FM: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

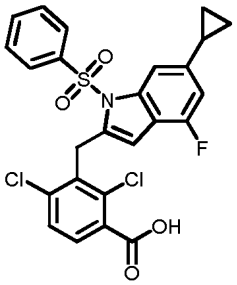


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato



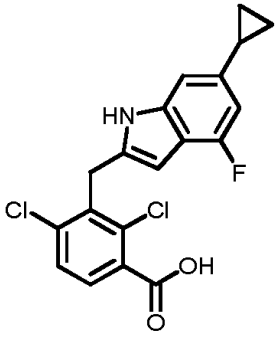
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo CJ, Etapa 1, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenil-sulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (180 mg, 71%) se preparó a partir de 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenil-sulfonil)-1*H*-indol (135 mg, 0,43 mmol) (Preparación 77) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (177 mg, 0,64 mmol) (Preparación #33, Etapa B). LC/MS (Método j): R_t = 2,48 min; MS *m*/*z*: 572 $[M+H]^+$-H_2O; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,89 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,56 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,01 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



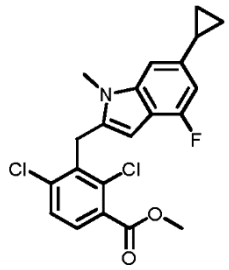
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (700 mg, 100%) se preparó a partir de terc-butil 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato (920 mg, 1,2 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,09 min; MS *m*/*z*: 516 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 13,64 (ancho, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,68 (m, 4H), 6,78 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-*1H* -indol-2-il)metil)benzoico



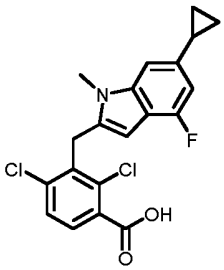
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (620 mg, 69%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (697 mg, 1,3 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,59 min; MS *m*/*z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ = 13,60 (ancho, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Etapa 4: metil 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato



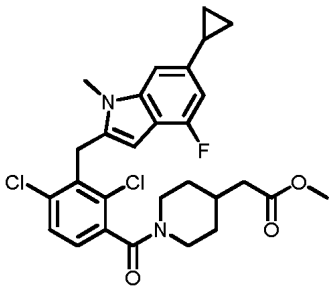
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, metil 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (219 mg, 33%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (618 mg, 1,6 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,26 min; MS *m*/*z*: 406 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,78 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



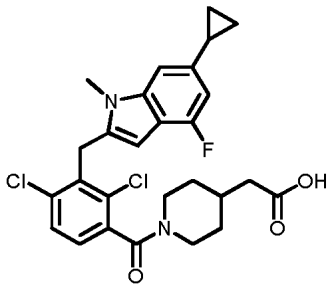
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (145 mg, 57%) se preparó a partir de metil 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato (263 mg, 0,64 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,78 min; MS *m*/*z*: 392 $[M+H]^+$

Etapa 6: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



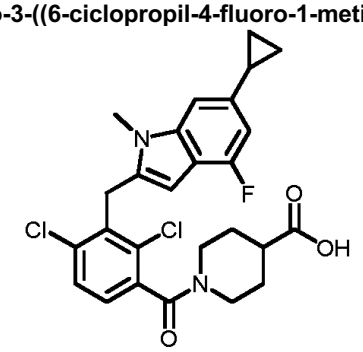
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (81 mg, 84%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (71 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperidil)acetato (70 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,63 min; MS *m*/*z*: 531 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 y 7,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,42 y 7,35 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,41 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,59 y 3,56 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Etapa 7: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

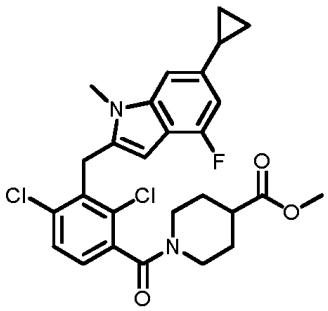


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (41 mg, 53%) se preparó a partir de metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopro-pyl-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (79 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,83 min; MS *m*/*z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 12,10 (s, 1H), 7,64 y 7,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,42 y 7,35 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Ejemplo FN: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

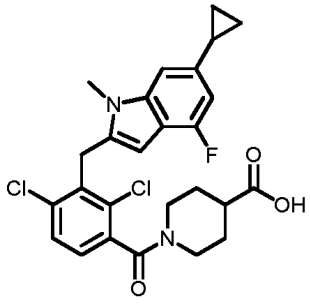


Etapa 1: metil 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato



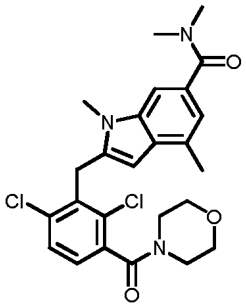
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (74 mg, 80%) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (70 mg, 0,18 mmol) (Ejemplo FM, Etapa 5) y clorhidrato de metil piperidina-4-carboxilato (64 mg, 0,36 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,98 min; MS *m*/*z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,45 y 7,38 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,81 (m, 3H), 3,62 y 3,59 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,98 (m 2H), 1,77 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

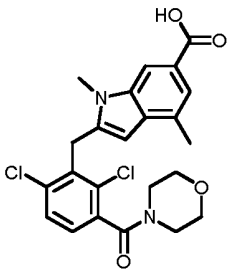


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico (34 mg, 48%) se preparó a partir de metil 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclo-propil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (72 mg, 0,13 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,81 min; MS *m*/*z*: 503 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12,33 (ancho, 1H), 7,64 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,44 y 7,38 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Ejemplo FO: 2-[[2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil]metil]-N,N,1,4-tetrametil-indol-6-carboxamida

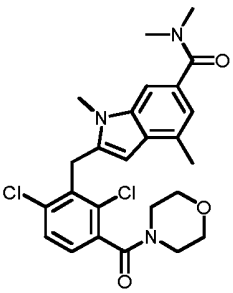


Etapa 1: ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carboxílico



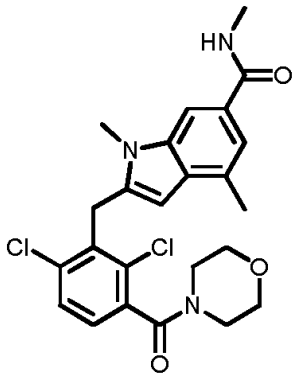
A una suspensión de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (Ejemplo AA-35) en un etilenglicol (600 µl, 10,76 mmol) se añadió a una solución 3M de hidróxido de potasio (400 µL, 1,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1,5 horas a 130 °C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó dos veces con DCM. La capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 1M, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carboxílico (16 mg, 53,4%) se aisló como un polvo de color blanco roto. LC/MS (Método i): R_t = 1,90 min; MS m/z: 461 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,47 (ancho, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,64 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,33 (m, 3H).

Etapa 2: 2-[[2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil]metil]-N,N,1,4-tetrametil-indol-6-carboxamida



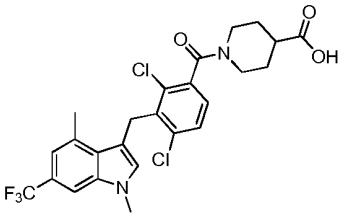
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, 2-[[2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil]metil]-N,N,1,4-tetrametil-indol-6-carboxamida (29 mg, 55%) se preparó a partir de ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,42 min; MS *m*/*z*: 488 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 7,68 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,12-3,26 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo FP: 2-[[2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil]metil]-N,1,4-trimetil-indol-6-carboxamida

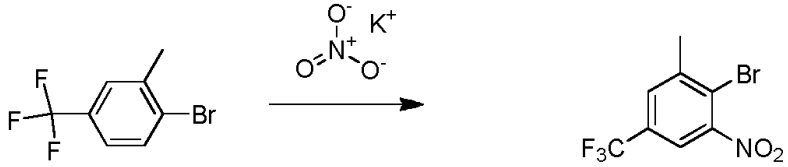


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, 2-[[2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil]metil]-N,1,4-tri-metil-indol-6-carboxamida (35 mg, 68%) se preparó a partir de ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolina-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol) (Ejemplo FO, Etapa 1) y metilamina (0,217 µL, 0,43 mmol). LC/MS (Método g): Rt = 1,32 min; MS *m*/*z*: 474 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,26 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,80 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo FQ: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

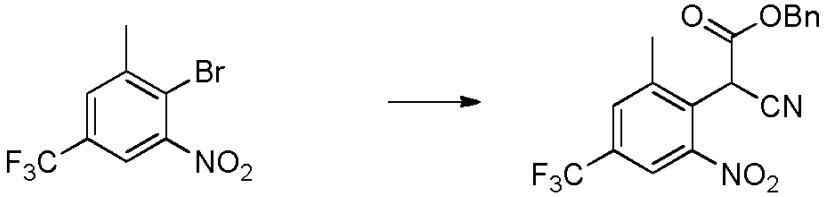


Etapa 1: 2-bromo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno



Una solución bifásica amarilla de 1-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)benceno (40,65 g, 170 mmol) (Combi-blocks) y H_2SO_4 (203 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió nitrato y potasio (20,63 g, 204 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura <25 °C. El baño de hielo se retiró y la temperatura se mantuvo entre 20 y 25 °C. Después de 1,5 horas, LC/MS mostró reacción completa. La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (400 mL) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura <30 °C. Se extrajo la capa acuosa con MTBE (2x100 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera (2x50 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se eliminó para producir 2-bromo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (45,1 g, 159 mmol, 93% de rendimiento), que se usa sin purificación adicional. LC/MS (Método i) R_t = 1,73 min.; MS *m*/*z*: 282,13 & 283,95 $(M-H)^-$; 1H NMR cruda muestra una relación de isómeros de 5:1

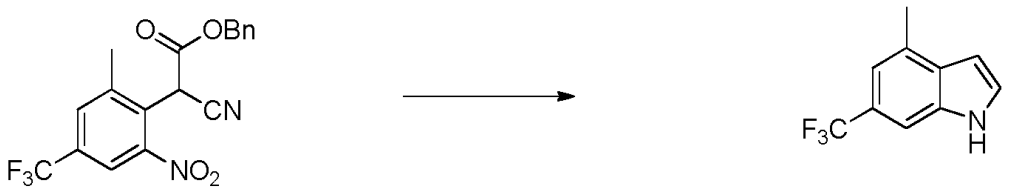
Etapa 2: bencil 2-ciano-2-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)acetato



Una mezcla de 2-bromo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (86,6 g, 305 mmol), DMF (178 mL), cianoacetato de bencilo (46,7 mL, 305 mmol) y carbonato de potasio (93 g, 671 mmol) se calentó a 80 °C. Después de 90 minutos, la solución se enfrió a <20 °C mediante la adición de agua/hielo (800 mL), seguido de HCl 2N (534 mL, 1067 mmol) cuidadosamente a <25 °C. El producto crudo se dividió entre la fase acuosa ácida y EtOAc (4x150 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (3x200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y

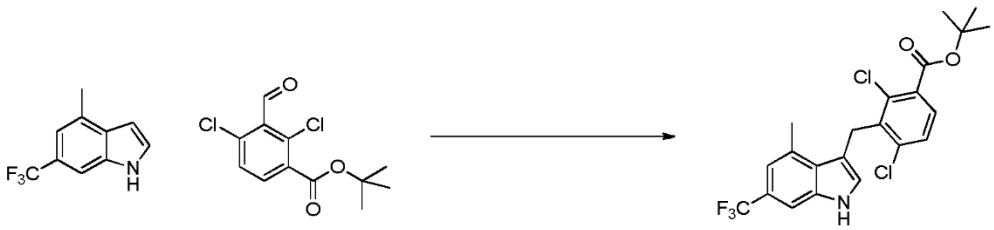
se eliminó el disolvente *al vacío* para producir una goma oscura que solidificó al reposar. El sólido se trituró con MTBE (100 mL) durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de heptano (200 mL). El sólido se recogió y se lavó con 1:2 MTBE/heptanos (2x50 mL), finalmente Et_2O (2x20 mL) y se secó para dar un polvo sólido de color beige de bencil 2-ciano-2-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)acetato (71 g, 184 mmol, 60,3%). LC/MS (Método i) R_t = 1,73 min.; MS *m*/*z*: 377,31 $(M-H)^-$.

Etapa 3: 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol



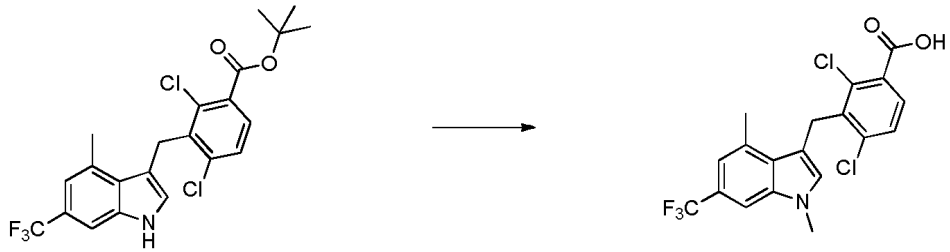
Bencil 2-ciano-2-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)acetato (63,5 g, 168 mmol), EtOH (490 mL), agua (49 mL), ácido acético (49 mL) se añadieron a Pd/C al 5% (JM#9 húmedo) (21,51 g, 101 mmol) en un hidrogenador Parr de 1,7 L y se agitó durante 23 horas a 70 psi y 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, se concentró al vacío a 50 °C, se diluyó con EtOAc (200 mL) y agua (200 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x50 mL). EtOAc original y los extractos se combinaron, se lavaron con HCl 2N (2x80 mL) seguido por $Na_2S_2O_3$ acuoso 10 % (2x100 mL), $NaHCO_3$ saturado acuoso (3 x 150 mL) y salmuera (2x5 0mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se destiló el disolvente para producir un líquido púrpura que solidificó al dejar en reposo 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol (38 g, 191 mmol, 100% de rendimiento). Se uso sin purificación adicional. LC/MS (Método i) R_t = 1,58 min.; MS *m*/*z*: 198,23 $(M-H)^-$.

Etapa 4: terc-butil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoato



Una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol (14,4 g, 72,3 mmol) en DCM (75 mL) se enfrió a <5 °C y se añadió terc-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (21,88 g, 80 mmol) (Preparación #33, Etapa B), trietilsilano (34,6 mL, 217 mmol) y 2,2,2-TFA (8,36 mL, 108 mmol), manteniendo la temperatura <5 °C. Después de 2 horas la mezcla de reacción se vertió sobre una solución agitada de MTBE (200 mL) y $NaHCO_3$ saturado (200 mL). Después de 30 minutos, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró *al vacío* para proporcionar terc-butil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoato como un aceite. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

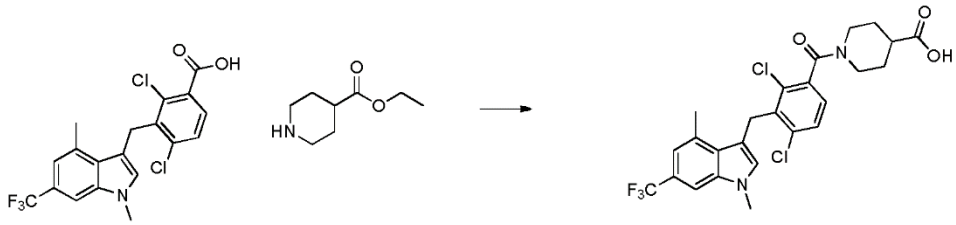
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil) benzoico



A una solución del terc-butil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoato crudo (33 g, 72,0 mmol) en DMF (100 mL) se añadió yodometano (4,95 mL, 79 mmol) seguido de una solución de 2-metilpropan-2-olato de sodio (7,61 g, 79 mmol) en DMF (50 mL) mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 25-30 °C . Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (200 mL) y NH_4Cl (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío.* El éster crudo se disolvió en 1,4-dioxano (240 mL) y una solución 6N de cloruro de hidrógeno (120 mL, 720 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C. Después de 48 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió MTBE (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío.* El material crudo se suspendió en ACN (100 mL), se calentó brevemente a 70 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos contenían producto y sales inorgánicas (no solubles en DMSO o MeOH). Los sólidos se disolvieron en EtOAc (200 mL) y se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío.* Los sólidos se suspendieron en ACN (100 mL) calentado a 70 °C con agitación. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-

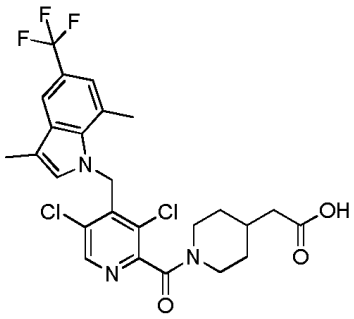
il)metil)benzoico (20 g, 48,1 mmol, 66,7% como un sólido color canela. LC/MS (Método i) R_t = 2,18 min.; MS *m*/*z*: 414 (M-H)$^-$.

Etapa 6: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

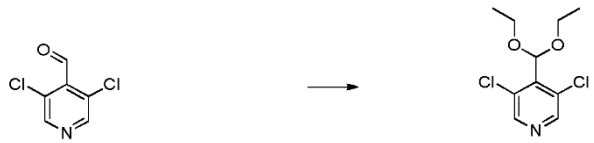


A una suspensión de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoico (20 g, 48,1 mmol) en THF (200 mL) se añadió hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (20,10 g, 52,9 mmol) seguido de trietilamina (26,8 mL, 192 mmol). Después de 10 minutos, se añadió etil piperidina-4-carboxilato, ácido clorhídrico (10,24 g, 52,9 mmol) en una porción. Después de 2 horas, LC/MS mostró reacción completa (solución amarilla casi homogénea). La mezcla se diluyó con MTBE (300 mL) y se lavó con HCl 1 N (50 mL x 3), NaOH 1N (50 mL x 3), NH_4Cl saturado (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío* hasta un aceite amarillo. El aceite se disolvió en MTBE (200 mL) y se añadió carbono decolorante (15 g). Después de 30 minutos de agitación, la mezcla se filtró y se concentró *al vacío* hasta obtener una espuma. A una solución del éster en 1,4-dioxano (200 mL) se añadió hidróxido de sodio 2 N (96 mL, 192 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C. Se añadió MeOH hasta que fue homogénea. Después de 1 hora se completó la hidrólisis. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió MTBE (500 mL) y el pH se ajustó a 1 con HCl 5N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío* hasta un sólido amarillo. Los sólidos se suspendieron en ACN y se agitaron durante aproximadamente 18 horas. Después de 15 horas, los sólidos se recogieron por filtración enjuagando con ACN (2 x 10 mL). Después de secar durante 30 minutos, los sólidos se transfirieron a un vial y se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante aproximadamente 18 horas para proporcionar ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico (24,5 g, 46,5 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 2,52 min.; MS *m*/*z*: 525 (M-H)$^-$.

Ejemplo FR: ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético

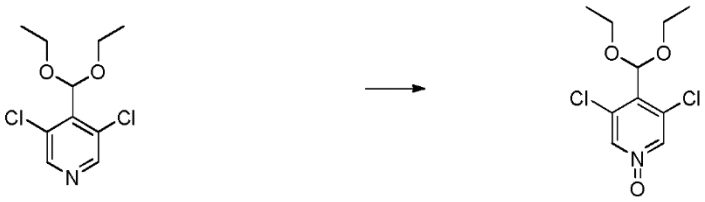


Etapa 1: 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina



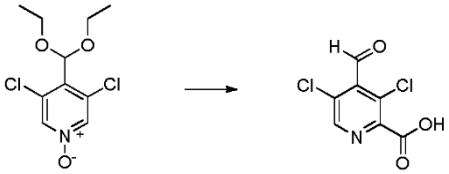
A una solución de 3,5-dicloroisonicotinaldehído (50 g, 284 mmol) en EtOH (500 mL) se añadió trietoximetano (47,3 mL, 284 mmol) seguido de ácido sulfúrico (1,514 mL, 28,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró parcialmente *al vacío* y los sólidos comenzaron a precipitar. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron *al vacío* para proporcionar 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina (41 g, 164 mmol, 57,7%) como un sólido de color blanquecino. El filtrado se concentró parcialmente *al vacío* hasta aproximadamente 100 mL y se enfrió en un baño de hielo. Después de 30 minutos, se recogieron sólidos adicionales por filtración, se enjuagaron con EtOH helado y se secaron *al vacío* para proporcionar 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina (20,2 g, 81 mmol, 28,4% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. Los dos cultivos se combinaron. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,73 (dq, J = 9,7, 7,1 Hz, 2H), 3,50 (dq, J = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 2: 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina 1-óxido



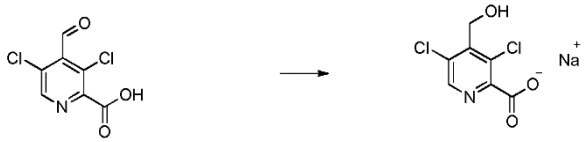
A una solución de 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina (41 g, 164 mmol) en DCM (200 mL) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (44,1 g, 197 mmol). Después de 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (aproximadamente 300 mL) y se lavó con NaOH 2N (2 x 300 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío.* Los sólidos resultantes se suspendieron en heptano (aproximadamente 40 mL). Después de 30 minutos de agitación, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron *al vacío* para proporcionar 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina 1-óxido (34,5 g, 130 mmol, 79%) como un sólido de color canela. LC/MS (Método i) R_t = 1,70 min.; MS *m*/*z*: 266 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 3,5-dicloro-4-(hidroximetil)picolinato



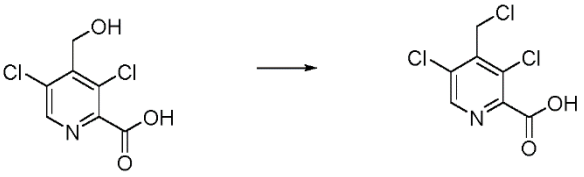
A una solución de 3,5-dicloro-4-(dietoximetil) piridina 1-óxido (67 g, 252 mmol) en ACN (140 mL) se añadió trietilamina (70,2 mL, 504 mmol) seguido de trimetilsilanocarbonitrilo (101 mL, 755 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se equipó con un condensador de reflujo y un globo. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 15 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con hidróxido de sodio 2N (629 mL, 1259 mmol) y dioxano (~ 60 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 15 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (aproximadamente 600 mL) y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 1 con HCl concentrado. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío.* Los sólidos se suspendieron en heptano (aproximadamente 100 mL) con agitación. Después de 2 horas, los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar ácido 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)picolínico. El acetal se suspendió en HCl 6N (500 mL) y 1,4-dioxano (aproximadamente 50 mL). Después de 2 horas, LC/MS mostró que se habían formado el aldehído y los sólidos significativos. Los sólidos se disolvieron en EtOAc (600 mL). La capa acuosa ácida se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* usando intercambio de disolvente con heptanos durante la concentración. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para proporcionar ácido 3,5-dicloro-4-formilpicolínico (47 g, 214 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido de color canela. LC/MS (Método i) R_t = 0,40 min.; MS *m*/*z*: 218 $(M-H)^-$.

Etapa 4: 3,5-dicloro-4-(hidroximetil)picolinato



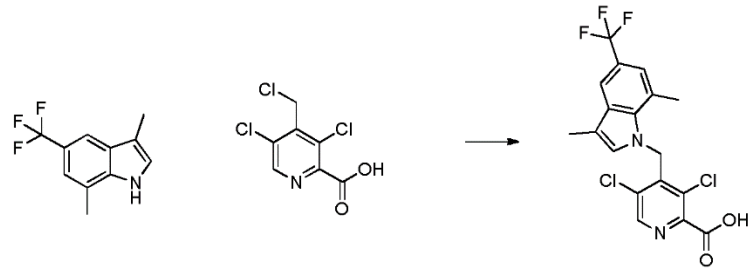
A una solución de ácido 3,5-dicloro-4-formilpicolínico (51,6 g, 235 mmol) en EtOH (500 mL) se añadió cuidadosamente tetrahidroborato de sodio (18,63 g, 493 mmol) para mantener una temperatura de alrededor de 35 °C durante la adición. El precipitado se formó poco después de la adición. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se añadió lentamente MTBE (150 mL). Después de 30 minutos, los sólidos se recogieron por filtración enjuagando con MTBE y se secaron *al vacío* a 50 °C para obtener 3,5-dicloro-4-(hidroximetil)picolinato de sodio crudo (70 g) que se usó en el siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO, d6): δ 8,30 (s, 1H); 4,64 (s, 2H).

Etapa 5: ácido 3,5-dicloro-4-(clorometil)picolínico



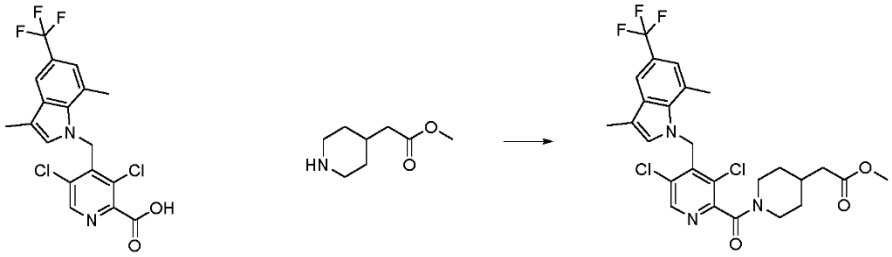
A una suspensión de ácido 3,5-dicloro-4-(hidroximetil)picolínico (70 g, 236 mmol) en DCM (150 mL) se añadió dicloruro sulfuroso (69,0 mL, 946 mmol). Después de 15 horas se añadió cuidadosamente agua (5 mL) y después EtOAc (200 mL) para controlar el burbujeo vigoroso. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* hasta un sólido de color blanquecino, ácido 3,5-dicloro-4-(clorometil)picolínico (50,7 g, 211 mmol, 89%). LC/MS (Método i) R_t = 0,30 min.; MS *m*/*z*: 240 $(M-H)^-$.

Etapa 6: 3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinico



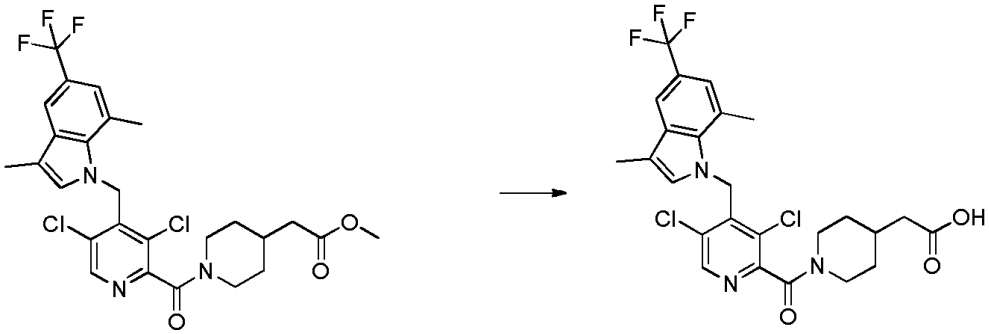
A una solución de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol (38 g, 178 mmol) (Preparación #43) en THF (400 mL) se añadió hidruro de sodio (15,68 g, 392 mmol). Después de 15 minutos, se añadió ácido 3,5-dicloro-4-(clorometil)picolínico (42,9 g, 178 mmol) en DMF (100 mL). Después de 15 horas, la mezcla de reacción se había solidificado. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (600 mL) y agua (600 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a 1 con HCl 5N. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera (300 mL) se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se concentró de ACN varias veces, luego se suspendió en ACN (200 mL) agitado durante la noche. Los sólidos se recogieron, se enjuagaron con ACN (20 mL) y se secaron *al vacío* para proporcionar ácido 3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolínico (35,2 g, 84 mmol, 47,3% de rendimiento) como un sólido color canela. LC/MS (Método i) R_t = 1,20 min.; MS *m*/*z*: 417 $(M-H)^-$.

Etapa 7: metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato



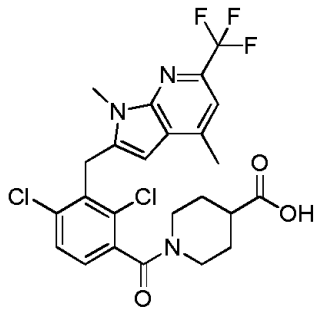
A una suspensión de ácido 3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolínico (30 g, 71,9 mmol) en EtOAc (200 ml), DMF (20 mL) se añadió metil 2-(piperidin-4-il) acetato, ácido clorhídrico (15,32 g, 79 mmol) seguido de hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (30,1 g, 79 mmol). Se añadió lentamente trietilamina (35,1 mL, 252 mmol) manteniendo la temperatura a 20-25 °C. Después de 30 minutos, se añadieron MTBE (100 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 1N (100 mL x 3), Na_2CO_3 saturado (100 mL x 2), NH_4Cl saturado (100 mL) y salmuera (50 mL) y se concentró *al vacío.* El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM/MTBE (5-10%) como eluyente en una columna de SiO_2 330 g x 2 para proporcionar metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperid-in-4-il)acetato (35 g, 62,9 mmol, 87% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (Método i) R_t = 2,00 min.; MS *m*/*z*: 556 $(M+H)^+$.

Etapa 8: ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il) acético

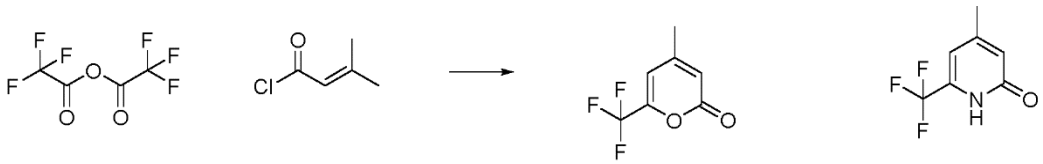


A una solución de metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato (40 g, 71,9 mmol) en THF (300 mL) se añadió una solución 1M de hidróxido de sodio (71,9 mL, 144 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45-50 °C y se añadió MeOH hasta que resultó una mezcla de reacción homogénea. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró parcialmente *al vacío,* eliminando aproximadamente 200 mL de disolvente. Se añadieron MTBE (300 mL) y HCl 2N (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 mL x 2), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío,* intercambio de disolventes con ACN. Después de tres ciclos de concentración, se añadió ACN (400 mL) y la suspensión resultante se calentó a 50 ºC. Después de 1 hora, la suspensión se enfrió lentamente a temperatura ambiente con agitación. Después de 15 horas, los sólidos se recogieron por filtración, se secaron en horno de vacío a 55 °C para proporcionar ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético (30,5 g, 56,2 mmol, 78%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 1,68 min.; MS *m*/*z*: 540 $(M-H)^-$.

Ejemplo FS: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico

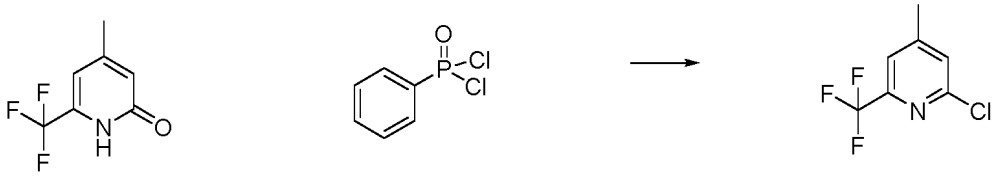


Etapa 1: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



Un matraz cargado con $CHCl_3$ (1,25 L) se enfrió a 0 °C. Se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,141 L, 1012 mmol) seguido de cloruro de 3-metilbut-2-enoilo (0,094 L, 843 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (0,259 L, 1856 mmol) de modo que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se calentó a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 L), $NaHCO_3$ saturado (1 L), agua/salmuera (1:1, 500 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *al vacío.* El residuo se disolvió en ácido acético (1,25 L). Se añadió NH_4OAc (130 g, 1687 mmol). La reacción preparada se tapó con un globo y la mezcla se calentó a 115 °C durante la noche. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y se concentró *al vacío.* El jarabe se vertió en agua (aproximadamente 2 L) con agitación. Después de 1 hora, los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (101 g, 570 mmol, 67,6%) como un sólido color canela. LC/MS (Método i) R_t = 1,59 min.; MS *m*/*z*: 178 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 2: 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina



Un matraz de 50 mL en forma de pera equipado con un cabezal de destilación de recorrido corto se cargó con 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (20 g, 113 mmol). Al matraz se añadió dicloruro fenilfosfónico (19,21 mL, 135 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C. Después de 3 horas, la presión sobre la mezcla de reacción se redujo lentamente a 100 mBar. La destilación comenzó a una temperatura de aproximadamente 120-130 °C. Cuando la destilación se desaceleró significativamente, la presión sobre la mezcla de reacción se redujo a 80 mBar y la temperatura del baño se elevó a 170 °C. Después de 3 horas, la destilación había cesado proporcionando 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (12 g, 61,4 mmol, 54,3% de rendimiento). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 3: terc-butil (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il) carbamato



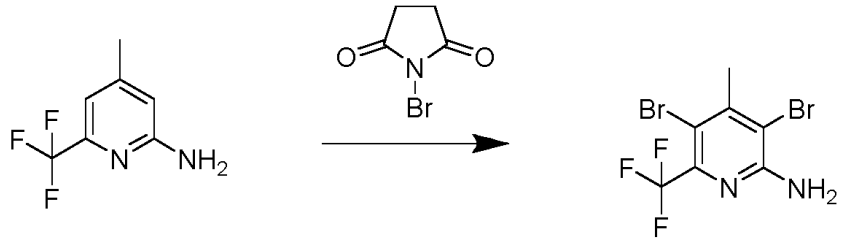
Un matraz cargado con 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (35,12 g, 180 mmol), carbamato de terc-butilo (42,1 g, 359 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,11 g, 4,49 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (X-phos) (4,28 g, 8,98 mmol) y carbonato de cesio (205 g, 629 mmol) se evacuó y se llenó con N_2 (repetido 3 veces) antes de la adición de 1,4-dioxano desgasificado (350 mL). La mezcla se calentó luego a 80 °C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (300 mL) y EtOAc (300 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad para dar un aceite de color rojo oscuro. Se usó crudo en la siguiente reacción.

Etapa 4: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



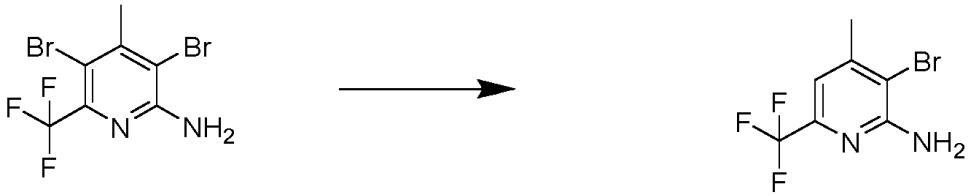
Una mezcla de terc-butil (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il) carbamato (49,6 g, 180 mmol) y cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano) (597 mL, 2388 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc y se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se extrajo con HCl 6N (3 x 50 mL). La capa acuosa se lavó con DCM (4 x 100 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 8 con la adición de Na_2CO_3. El sólido de color amarillo brillante se recogió por filtración, se lavó con agua. Después, el sólido se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró casi hasta la sequedad. Los sólidos se trituraron con éter de petróleo. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó al aire para dar 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27,73 g, 157 mmol, 88%) como un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (Método i) R_t = 2,55 min.; MS *m/z*: 177 $(M+H)^+$.

Etapa 5: 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Una mezcla de 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (31,45 g, 179 mmol) y NBS (66,7 g, 375 mmol) en ACN (250 mL) se calentó a 70 °C durante 2 horas. Se añadieron aproximadamente 500 mL de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire durante 5 minutos. El sólido se solubilizó en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró casi hasta la sequedad. Los sólidos se trituraron con heptano. El sólido se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56,99 g, 171 mmol, 96%) como un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método i) R_t = 2,55 min.; MS *m/z*: 333 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,90 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

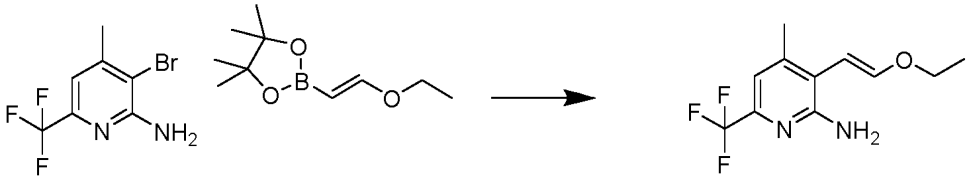
Etapa 6: 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



A una solución de color naranja clara de 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56,98 g, 171 mmol) en THF (570 mL) a -78 °C se añadió n-butil litio (2,5 M en hexano) (68,3 mL, 171 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. La agitación continuó a -78 °C durante otros 30 minutos. Una segunda porción de butil litio (2,5 M en hexano) (20,48 mL, 51,2 mmol) se añadió gota a gota. Después de 30 minutos, una tercera porción de butil litio (2,5 M en hexano) (13,65 mL, 34,1 mmol) se añadió gota a gota. LC/MS después de 15 minutos mostró que la reacción se había completado. El matraz de reacción se transfirió a un baño de agua con hielo. Se añadieron rápidamente 20 mL de agua y

la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH_4Cl saturado (300 mL) y EtOAc (300 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró casi hasta la sequedad. Los sólidos se trituraron con heptano. El sólido se recogió por filtración, se lavó con hepano para dar 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (38,87 g, 145 mmol, 85%), como un sólido de color blanquecino. LC/MS (Método i) R_t = 2,29 min.; MS *m /z* : 255 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,96 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 7: (E)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



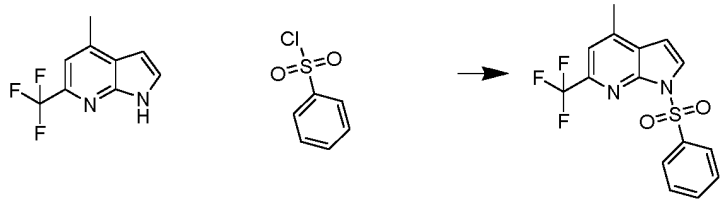
Un matraz cargado con 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (38,26 g, 143 mmol), (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (56,5 g, 285 mmol), diacetoxipaladio (0,960 g, 4,28 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (XPhos) (4,28 g, 8,98 mmol) y carbonato de cesio (116 g, 356 mmol) se desgasificó con N_2 durante 15 minutos antes de la adición de 320 mL de 1,4-dioxano desgasificado/H_2O (4:1). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 mL) y agua (200 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Los sólidos se diluyeron con heptano, se filtraron, se lavaron con heptano para dar un sólido de color blanquecino (1,45 g) que se desechó. El filtrado se concentró hasta la sequedad nuevamente para dar un aceite negro espeso, que se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se observó una formación significativa de sólidos. Los sólidos se diluyeron nuevamente con heptano, se sonicaron y filtraron, se lavaron con heptano para dar un sólido marrón claro. 15,20 g 95% de pureza por LC/MS, ^1H NMR. El filtrado se concentró hasta la sequedad para dar un aceite negro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 0-25%/heptano durante 30 minutos; columna Redi-Sep, 330 g, 309 nm). Las fracciones se concentraron casi hasta la sequedad. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de heptano y se secó para dar la segunda cosecha de producto como un sólido de color amarillo claro. 12,69 g. Dos cultivos se combinaron para dar (E)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27,89 g, 113 mmol, 79%). LC/MS (Método i) R_t = 1,48 min.; MS *m/z*: 247 $(M+H)^+$.

Etapa 8: 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Una mezcla de (E)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27,89 g, 113 mmol) y ácido acético (130 mL) se calentó a 100 °C durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar la primera cosecha de producto. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 50 mL. El sólido se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar la segunda cosecha de producto. El filtrado todavía tenía algún producto. El sólido se suspendió en aproximadamente 250 mL de EtOAc, se calentó a reflujo para disolverlo y luego se evaporó mediante rotación para eliminar la mayor parte del disolvente. Se añadió heptano y la suspensión se filtró y se secó para dar el producto como un sólido de color blanquecino. Los tres cultivos del producto se combinaron para dar 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (19,77 g, 99 mmol, 88%). LC/MS (Método i) R_t = 1,30 min.; MS *m/z*: 201 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,13 -11,98 (br, 1H), 7,67 (*t*, *J*= 3,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 3,5, 1,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

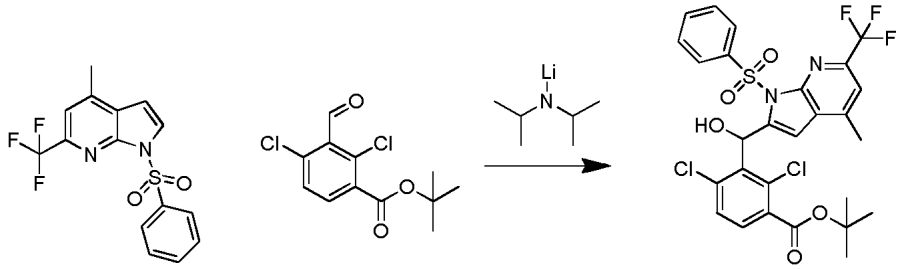
Etapa 9: 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (4,35 g, 109 mmol) en DMF (40 mL) a 0 °C se añadió una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (19,77 g, 99 mmol) bajo N_2. Después de la adición, se retiró el baño de agua helada y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se enfrió a 0 °C. Cloruro de bencenosulfonilo (13,27 mL, 104 mmol) se añadió gota a gota. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con la adición de 100 mL de solución saturada

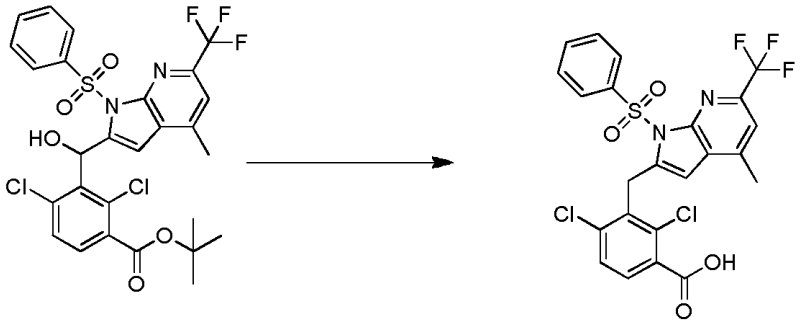
de NH_4Cl seguido de la adición de 350 mL de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 70 °C durante el fin de semana para dar un sólido de color blanquecino. Los sólidos se disolvieron en EtOAc, se filtraron a través de 70 g de gel de sílice y se lavaron con EtOAc. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Los sólidos se trituraron con EtOAc/heptano para dar 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (28,52 g, 84 mmol, 85%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i): R_t = 1,84 min.; MS *m*/*z*: 341 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,15-8,07 (m, 3H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Etapa 10: terc-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-il)metil)benzoato



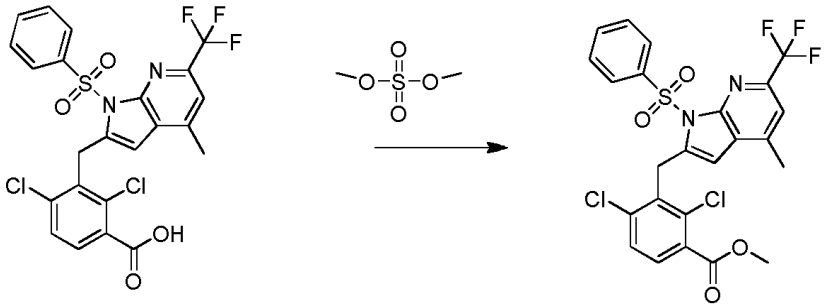
Una solución incolora de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3 g, 8,82 mmol) en THF (45 mL) se enfrió a -78 °C bajo N_2. Se añadió gota a gota LDA (1,0 M en THF/hexano) (10,58 mL, 10,58 mmol) (temperatura interna < -70 °C) (la solución se tornó naranja oscura al final de la adición). La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Una solución de tert-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (2,91 g, 10,58 mmol) en THF (8 mL) se añadió gota a gota (temperatura interna mantenida por debajo de -70 °C) (la solución permaneció rojo naranja). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Los sólidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 0-25%/heptano durante 30 minutos y luego se mantuvo EtOAc 25%/heptano; columna Silicycle, 200 g, 278 nm) para dar terc-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato (4,59 g, 7,46 mmol, 85%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 2,18 min.; MS *m*/*z*: 615 $(M+H)^+$.

Etapa 11: ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoico



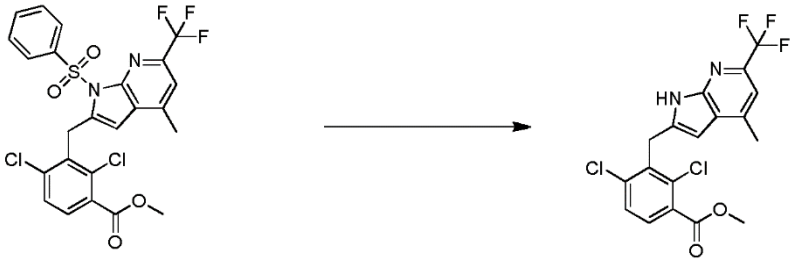
A una solución de terc-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato (2,0571 g, 3,34 mmol) en $CHCl_3$ (20 mL) se añadió $SOCl_2$ (2,440 mL, 33,4 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. $SOCl_2$ adicional (2,440 mL, 33,4 mmol) se añadió, la mezcla se calentó a 60 °C durante otras 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (100 mL) y $NaHCO_3$ saturado (100 mL). La capa orgánica se concentró hasta la sequedad para dar una espuma blanca. La TLC (25% EtOAc/heptano) indicó un pico principal. El intermedio se disolvió en ácido acético (45 mL). Se añadió zinc (1,093 g, 16,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc (20 mL) y HCl 1N (20 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad para dar una espuma blanca. A la espuma anterior se añadió DCM (12 mL) seguido de TFA (4 mL). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (50 mL) y NH_4Cl saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad para dar una espuma blanca, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 12: 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-il)metil)benzoato



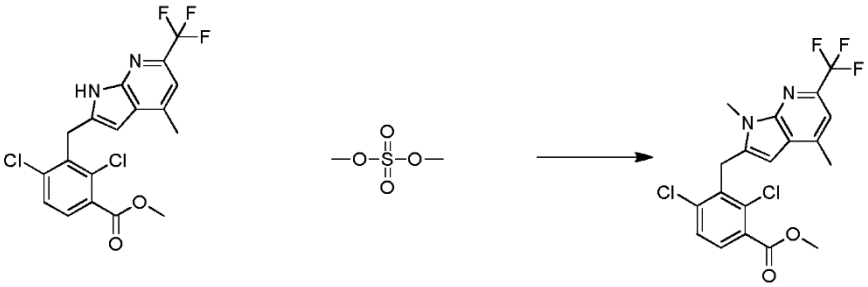
A una solución de ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoico (1,816 g, 3,34 mmol) en ACN (54 mL) se añadió carbonato de cesio (3,27 g, 10,03 mmol) seguido de sulfato de dimetilo (0,634 mL, 6,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se calentó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 0-50%/heptano durante 30 min; columna Redi-Sep, 120 g, 254 nm). El pico principal se concentró hasta la sequedad para dar metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato (1,15 g, 2,063 mmol, 61,8%) como una goma de color amarillo claro. LC/MS (Método i) R_t = 1,49 min.; MS *m/z*: 557 $(M+H)^+$.

Etapa 13: 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato



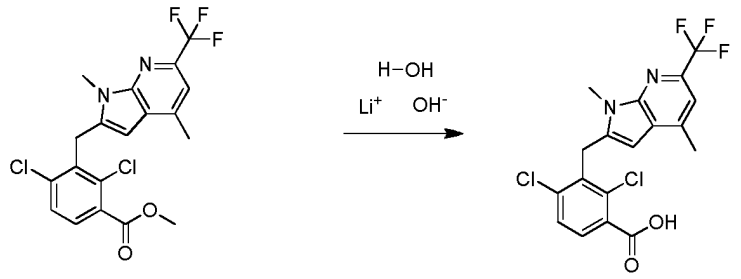
Un matraz cargado con metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato (1,15 g, 2,063 mmol) se purgó con N_2 durante 15 min. Se añadió THF (23 mL) para formar una solución amarilla. Se añadió TBAF (3,09 mL, 3,09 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 0-25%/heptano durante 30 minutos; columna Redi-Sep, 80 g, 284 nm) para dar metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato (662,7 mg, 1,588 mmol, 77%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 2,01 min.; MS *m/z*: 417 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,16 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Etapa 14: metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-2-il)metil)benzoato



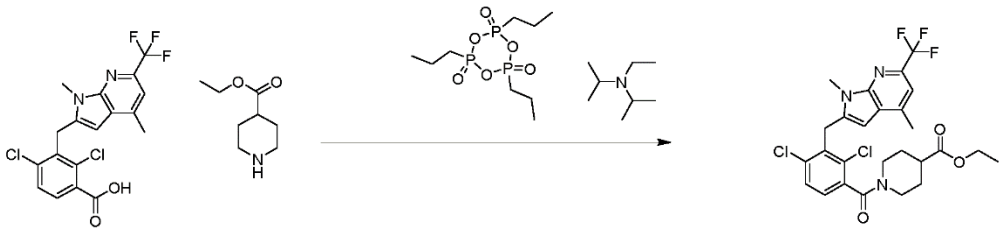
A una solución de metil 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato (662 mg, 1,587 mmol) en ACN (50 mL) se añadieron de carbonato de cesio (1551 mg, 4,76 mmol) seguido de sulfato de dimetilo (0,301 mL, 3,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (se convirtió en una suspensión espesa después de aproximadamente 30 minutos de agitación). La reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Los sólidos se trituraron con Et_2O/heptano. El sólido se recogió por filtración, se lavó con heptano, se secó para dar metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato (632,8 mg, 1,467 mmol, 92%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 2,19 min.; MS *m/z*: 431 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (d, ^{J} = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, ^{J} = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, ^{J} = 0,8 Hz, 1H), 5,80 -5,75 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (d, ^{J} = 0,7 Hz, 3H).

Etapa 15: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoico



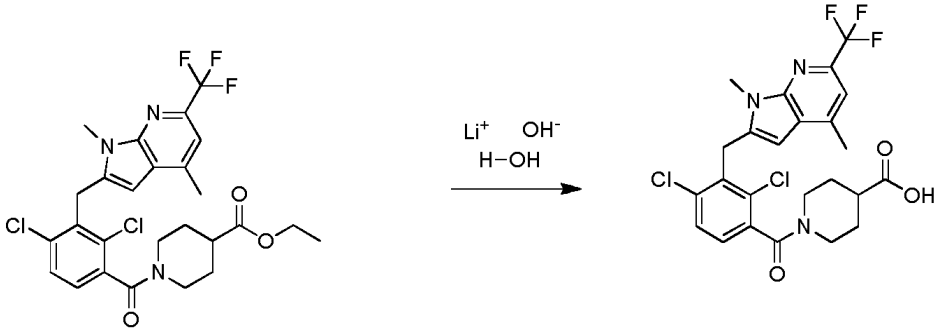
A una solución amarilla de metil 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato (632,8 mg, 1,467 mmol) en THF (12 mL) se añadió hidróxido de litio hidratado (123 mg, 2,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. La solución se diluyó con agua (10 mL) y el pH se ajustó a 2-3 con HCl 1N. Se formó un precipitado similar a un gel. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para dar ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoico (389 mg, 64% de rendimiento). LC/MS (Método i) R_t = 1,42 min.; MS *m /z* : 417 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,63 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Etapa 16: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona



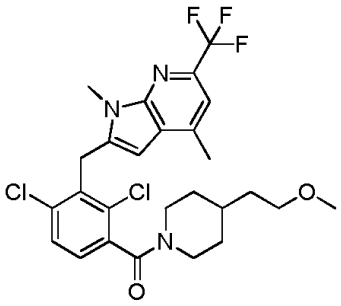
El ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-2-il)metil)benzoico (120 mg, 0,288 mmol) se suspendió en EtOAc (2,4 mL). A la suspensión se añadieron etil piperidina-4-carboxilato (66,5 µL, 0,431 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (95 µL, 0,546 mmol). La suspensión se enfrió a 0-5 °C en un baño de hielo y se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (308 µL, 0,518 mmol) gota a gota (se convirtió en una solución casi transparente con la adición de T3P). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0-5 °C. La mezcla se vertió en un embudo separador, se lavó con HCl 1M (3x20 mL), NaOH 1M (3x20 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, enjuagando con EtOAc. El filtrado se concentró hasta la sequedad para dar 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxi-lato (160 mg, 100%) como una espuma. LC/MS (Método i) R_t = 2,11 min.; MS m/z: 556 (M+H)+.

Etapa 17: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxílico



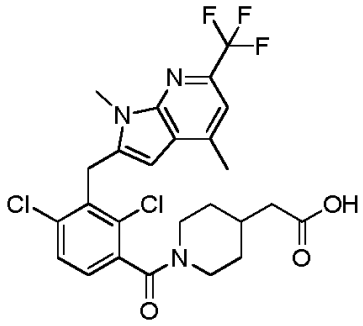
Una mezcla de etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (160 mg, 0,288 mmol) e hidróxido de litio hidratado (12,07 mg, 0,288 mmol) en THF (3 mL) y agua (1.000 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las capas se repartieron entre EtOAc (10 mL), ACN (2 mL) y HCl 1N (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3x 5 mL)) después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Los sólidos se trituraron con ACN. El sólido se recogió por filtración, se lavó con H_2O y se secó para dar ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoyl)piperidina-4-carboxílico (118,7 mg, 0,220 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) Rt = 2,41 min.; MS m/z: 528 (M+H)+.

Ejemplo FT: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona



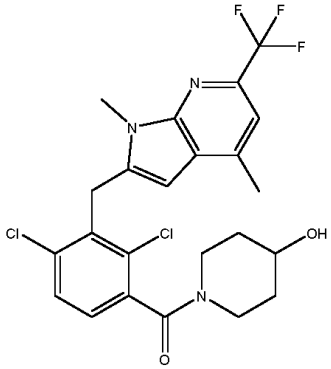
(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona se preparó de manera similar al Ejemplo FS, Etapa 16. LC/MS (Método i) R_t = 3,01 min.; MS m/z: 542 (M+H)+.

Ejemplo FT-1: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



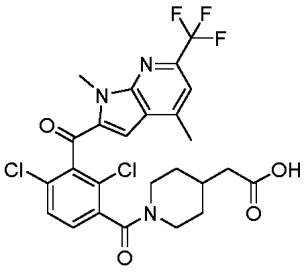
ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético se preparó de manera similar al Ejemplo FS, Etapa 16. LC/MS (Método i) $_{Rt}$ = 2,48 min.; MS m/z: 542 (M + H) +.

Ejemplo FT-3: etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato

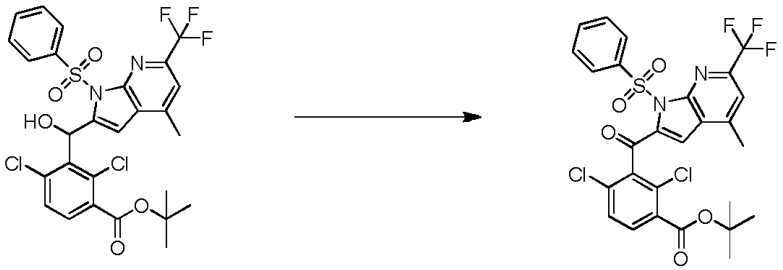


Etil 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato se preparó de manera similar al Ejemplo FS Etapa 16. LC/MS (Método i) Rt = 2,41 min.; MS m/z: 528 (M+H)+.

Ejemplo FU: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

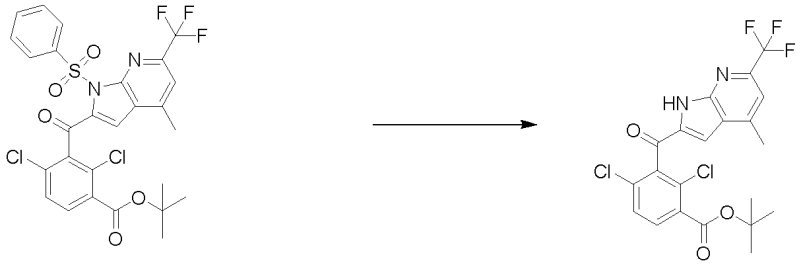


Etapa 1: terc-butil 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoato



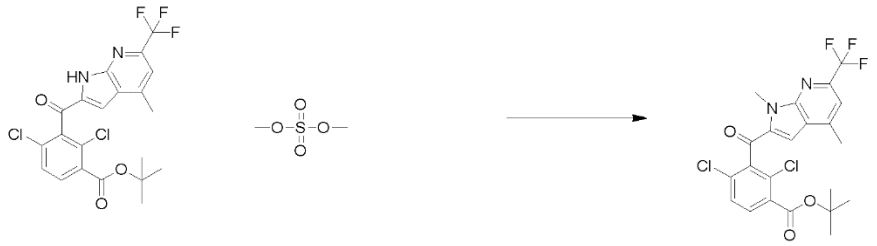
A una solución transparente de terc-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato (4,73 g, 7,69 mmol) (Ejemplo FS, Etapa 10) en CH_2Cl_2 (50 mL) a 0 °C se añadió peryodinano de Dess-Martin (3,59 g, 8,45 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, después se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con 5% NaS_2O_3 (30 mL) y $NaHCO_3$ saturado (30 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para dar terc-butil 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoato (4,7 g, 100%) como una espuma blanca. LC/MS (Método i) R_t = 2,28 min.; MS *m*/*z*: 613 $(M+H)^+$.

Etapa 2: terc-butil 2,4-dicloro-3-(4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoato



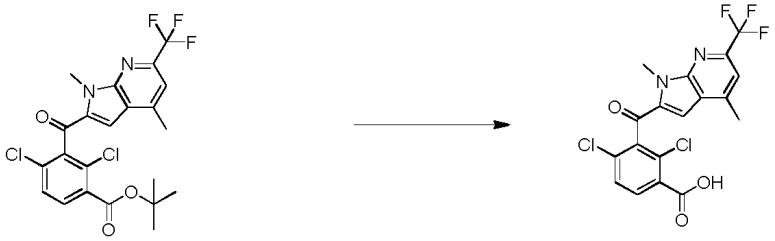
Un matraz cargado con terc-butil 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoato (4,71 g, 7,68 mmol) se desgasificó con N_2 durante 15 minutos. Se añadió THF (25 mL) para formar una solución amarilla clara. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF) (7,68 mL, 7,68 mmol) para formar una solución marrón. La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio adicional (1,0 M en THF) (7,68 mL, 7,68 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se filtró para eliminar los sólidos insolubles, después se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x 50 mL), salmuera (2x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Los sólidos se redisolvieron en THF (25 mL). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4,99 mL, 4,99 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x 50 mL), salmuera (2x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Los sólidos se purificaron a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con EtOAc 40%/heptano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta la sequedad para dar terc-butil 2,4-dicloro-3-(4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoato (3,7127 g, 7,84 mmol, 102 %). LC/MS (Método i) R_t = 2,16 min.; MS *m*/*z*: 473 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,17 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etapa 3: terc-butil 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoato



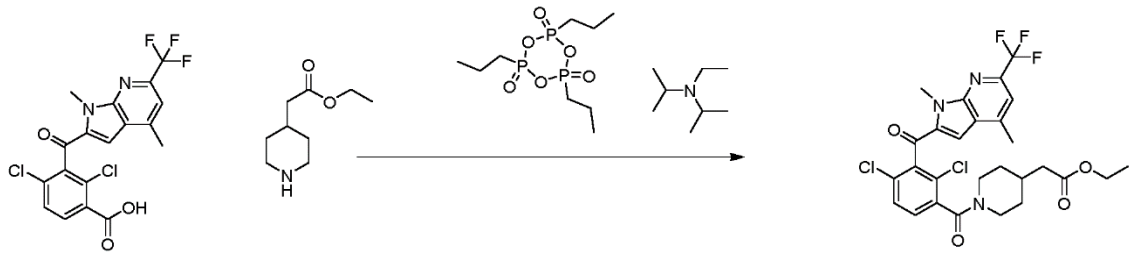
A una solución amarilla de terc-butil 2,4-dicloro-3-(4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoato (3,71 g, 7,84 mmol) en ACN (148 mL) se añadió carbonato de cesio (7,66 g, 23,52 mmol) seguido de sulfato de dimetilo (1,487 mL, 15,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 horas. La solución se vertió en 300 mL de agua con agitación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar terc-butil 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoato (3,4 g, 89%) como un sólido de color marrón claro. LC/MS (Método i) R_t = 2,39 min.; MS *m/z*: 487 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,61 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etapa 4: ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoico



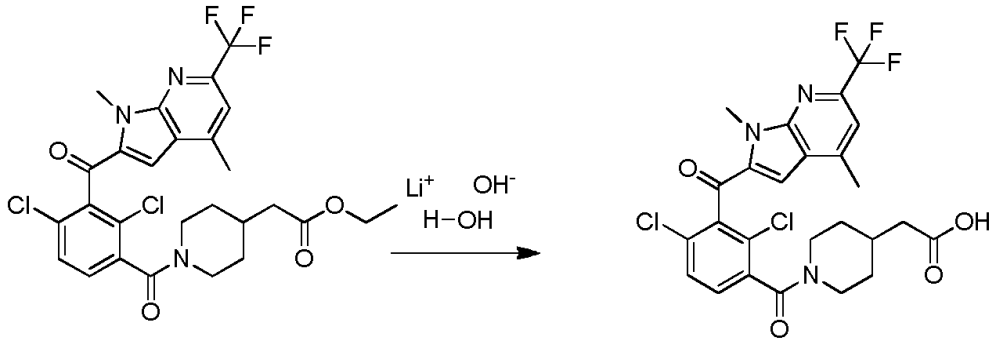
A una solución amarilla de terc-butil 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoato (3,4 g, 6,98 mmol) en CH2Cl2 (17 mL) se añadió TFA (16,13 mL, 209 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió éter. La solución se sonicó hasta que comenzó a formarse un sólido y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para dar ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoico (2,1816 g, 72%) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 1,39 min.; MS *m/z*: 431 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,76 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Etapa 5: etil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



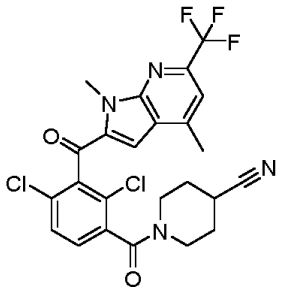
El ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoico (150 mg, 0,348 mmol) se suspendió en EtOAc (2,319 mL). A la suspensión se añadieron etil 2-(piperidin-4-il)acetato (89 mg, 0,522 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,115 mL, 0,661 mmol). La suspensión se enfrió a 0-5 °C en un baño de hielo y se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (0,372 mL, 0,626 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0-5 °C. Se añadió HCl 1M (4 mL) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 mL). Las capas orgánicas se concentraron hasta la sequedad y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 0-75%/heptano durante 30 minutos; Columna Redi-Sep, 24 g, 311 nm). Las fracciones se concentraron hasta la sequedad para dar etil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (0,196 g, 0,335 mmol, 96%) como un aceite transparente. LC/MS (Método i) R_t = 2,16 min.; MS *m/z*: 584 $(M+H)^+$.

Etapa 6: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



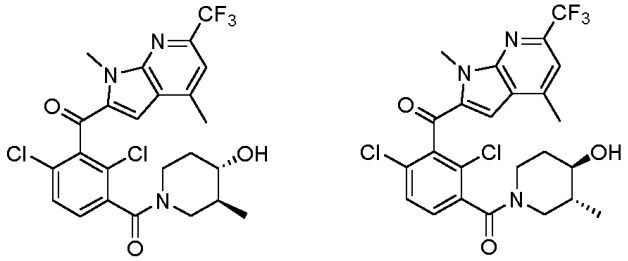
Una mezcla de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbon-il)benzoil)piperidin-4-il)acetato (0,196 g, 0,335 mmol) e hidróxido de litio hidratado (0,014 g, 0,335 mmol) en THF (3 mL) y agua (1000 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente. Se añadieron agua (10 mL) y HCl (1N, 2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró y se secó para dar ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (0,162 g, 0,291 mmol, 87%) como un sólido de color blanquecino. LC/MS (Método i) R_t = 2,52 min.; MS *m/z*: 556 $(M+H)^+$.

Ejemplo FV: 1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)piperidina-4-carbonitrilo



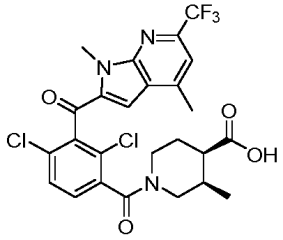
Se preparó 1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)piperidina-4-carbonitrilo en una manera similar al Ejemplo FU, Etapa 5. LC/MS (Método i) R_t = 2,71 min.; MS m/z: 523 (M+H)+.

Ejemplo FW: (2,6-dicloro-3-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanona y (2,6-dicloro-3-((3R,4R)-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanona



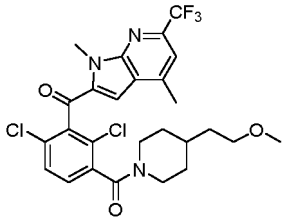
(2,6-dicloro-3-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanona y (2,6-dicloro-3-((3R,4R)-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanona se prepararon de una manera similar al Ejemplo FU, Etapa 5, LC/MS (Método i) R_t = 2,71 min.; MS m/z: 523 (M+H)+.

Ejemplo FX: ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico



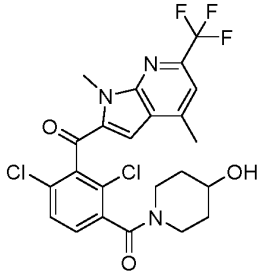
Ácido (3R,4R)-1-(2,4-Dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico se preparó de manera similar al Ejemplo FU, Etapa 6. LC/MS (Método i) R_t = 2,49 min.; MS m/z: 556 (M+H)+.

Ejemplo FY: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona



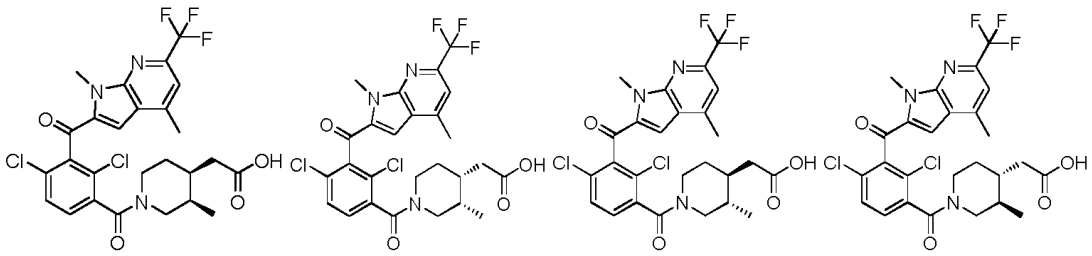
(2,4-Dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona se preparó de manera similar al Ejemplo FU, Etapa 5. LC/MS (Método i) R_t = 2,99 min.; MS m/z: 556 (M+H)+.

Ejemplo FZ: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona



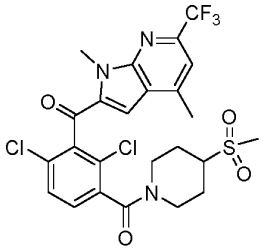
(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)fenil)(4-hidroxipipe-ridin-1-il)metanona se preparó de una manera similar al Ejemplo FU, Etapa 5, LC/MS (Método i) R_t = 2,49 min.; MS m/z: 514 (M+H)+.

Ejemplo GA: ácido 2-((3R,4S)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético; ácido 2-((3S,4R)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético; ácido 2-((3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético; ácido 2-((3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético



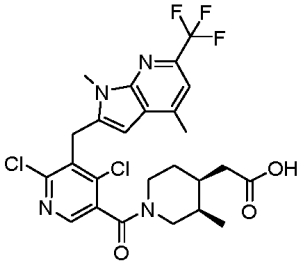
ácido 2-((3R,4S)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético se preparó de manera similar al Ejemplo FU, Etapa 6. LC/MS (Método i) Rt = 2,53 min.; MS m/z: 570 (M+H)+. Los cuatro isómeros del producto final pueden aislarse por cromatografía quiral (Método quiral p) o prepararse individualmente a partir de materiales de partida quirales como se ejemplifica en la Preparación 83-84.

Ejemplo GB: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)fenil)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona

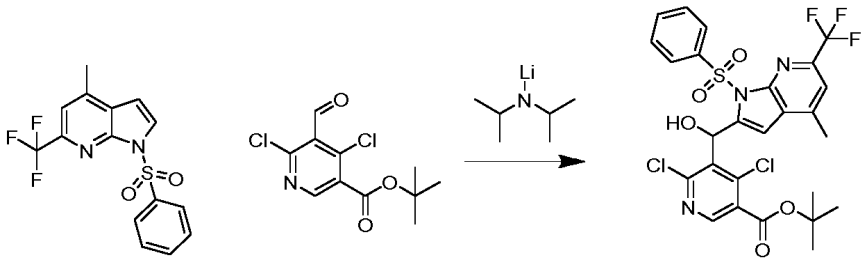


(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)fenil)(4-(metilsulfo-nyl)piperidin-1-il)metanona se preparó de manera similar al Ejemplo FU, Etapa 5. LC/MS (Método i) R_t = 2,53 min.; MS m/z: 576 (M+H)+.

Ejemplo GC: ácido 2-((3S,4R)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético

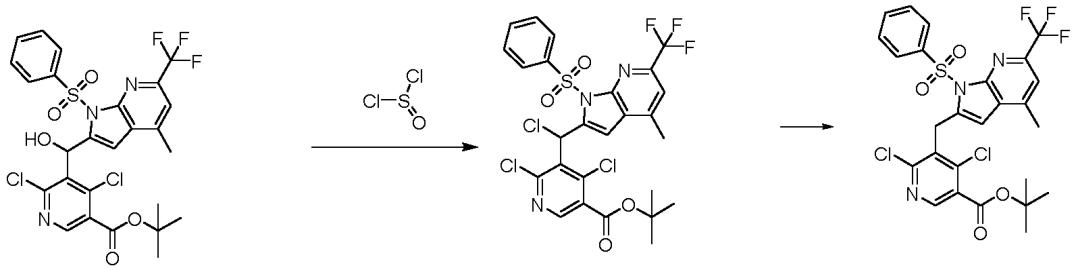


Etapa 1: terc-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato



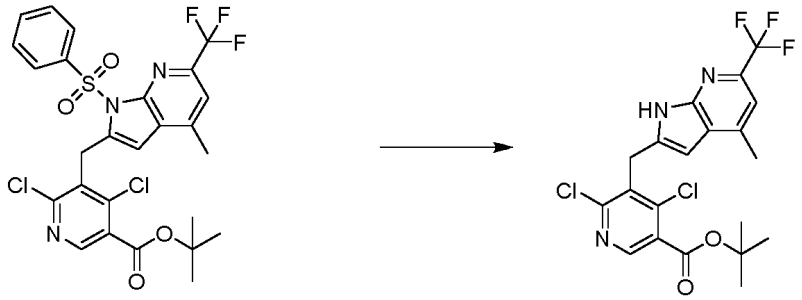
A una solución de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (29 g, 85 mmol) (Ejemplo FS, Etapa 9) en THF (290 mL) se añadió diisopropilamida de litio 2M en THF (42,6 mL, 85 mmol) gota a gota a -78 °C bajo nitrógeno (convertido en una solución de color naranja rojiza, temperatura interna mantenida por debajo de -70 °C). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una solución de terc-butil 4,6-dicloro-5-forminicotinato (25,9 g, 94 mmol) se añadió gota a gota (Ejemplo DO, Etapa 12) en THF (145 mL) (temperatura interna mantenida por debajo de -75 °C). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con la adición de NH_4Cl saturado (120 mL). El disolvente THF se eliminó *al vacío* y la capa acuosa se diluyó con agua (200 mL) y el producto se repartió entre EtOAc (3x100 mL) y la capa acuosa. Los extractos se combinaron y se lavaron con agua (3x70 mL), salmuera (100 mL) y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se eliminó *al vacío* hasta la sequedad para dar una goma/espuma color canela 68 g-disolvente húmedo. La espuma se trituró con pentano (3x150 mL), gradualmente resultó una goma/sólido. La suspensión se sonicó para producir un polvo fino, se enfrió a aproximadamente 15 °C y el sólido se recogió y se lavó con pentano (3x80 mL) y se secó *al vacío* para dar un sólido de color blanquecino de producto crudo 42 g. El sólido se agitó con pentano (200 mL), se filtró y se secó para producir 21,5 g. El sólido se agitó con éter (20 mL) durante 10 minutos y se añadieron éter de petróleo (20 mL) gota a gota 30-60 °C con agitación. El sólido se recogió y se lavó con éter de petróleo (2x30 mL) 30-60 °C y se secó para producir un sólido de color blanco de terc-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato (17,7 g, 28,7 mmol, 33,7%). LC/MS (Método i) R_t = 2,09 min.; MS *m/z*: 616 $(M+H)^+$.

Etapa 2: terc-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato



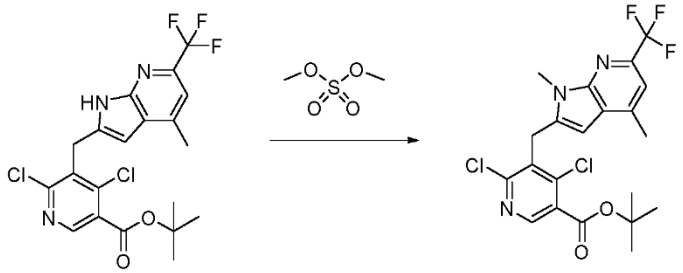
A una solución de terc-butil 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato (7,9 g, 12,82 mmol) en $CHCl_3$ (49,4 mL) se añadió dicloruro de azufre (4,68 mL, 64,1 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar una espuma de color amarillo pálido. Se disolvió en ácido acético (26,0 mL). El zinc (4,19 g, 64,1 mmol) se agitó con ácido acético durante 10 minutos y se filtró, luego se añadió a la mezcla de reacción. Después de 1,5 horas, la reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante Analogix (columna de 120 g; EtOAc 0-20%/heptano en 10 volúmenes de columna). Las fracciones limpias se recogieron y se concentraron para dar terc-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato (3,1 g, 5,16 mmol, 40,3%). LC/MS (Método i) R_t = 2,29 min.; MS *m*/*z*: 600,601,602 $(M+H)^+$.

Etapa 3: terc-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato



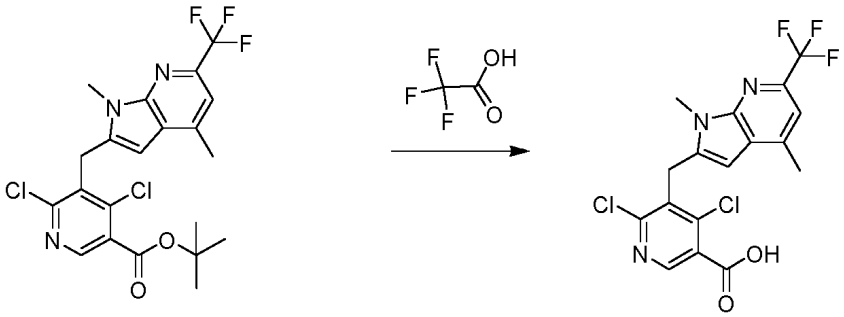
A una solución de terc-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]pi-ridin-2-il)metil)nicotinato (3 g, 5,00 mmol) en THF (50,0 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (5,50 mL, 5,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante Analogix (columna de 80 g; EtOAC 0-25%/heptano en 7 volúmenes de columna) para dar terc-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato (1,83 g, 3,98 mmol, 80%). LC/MS (Método i) R_t = 2,10 min.; MS *m*/*z*: 460,461,462$(M+H)^+$.

Etapa 4: terc-butil 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato



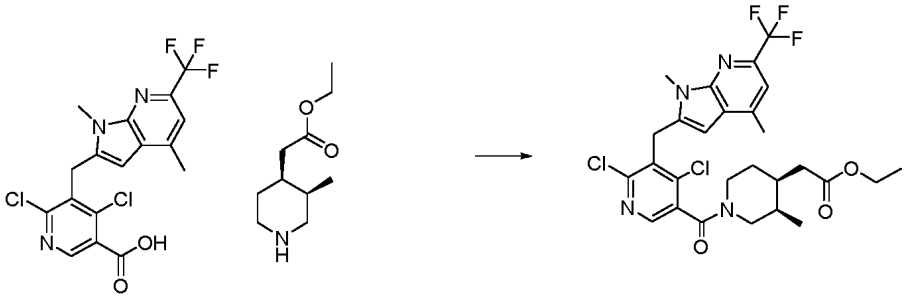
Se cargó un vial con terc-butil 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato (1,48 g, 3,22 mmol) y ACN (1,00 mL) seguido de la adición de carbonato de cesio (3,14 g, 9,65 mmol) y sulfato de dimetilo (0,768 mL, 8,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (50 mL) y EtOAC (60 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante Analogix (0-30% EtOAC/DCM; columna de gel de sílice Silicycle SiliaSep 40 g). Las fracciones recogidas se concentraron y se suspendieron en éter y se filtraron para dar un sólido de color blanco. El material se secó en un horno de vacío a aproximadamente 60 °C para dar 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato (1,35 g, 2,85 mmol, 89%). LC/MS (Método i) R_t = 2,25 min.; MS *m*/*z*: 474,475,476 $(M+H)^+$.

Etapa 5: ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico



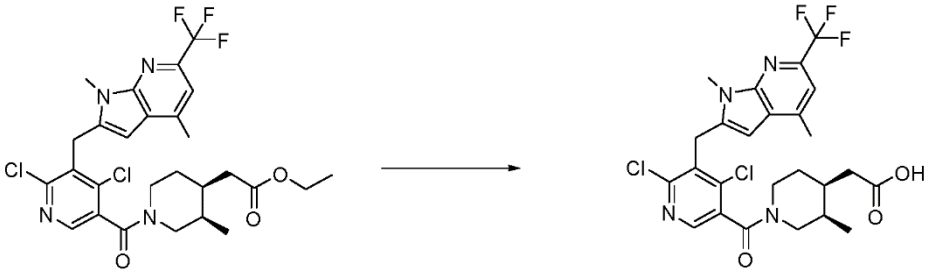
A una solución amarilla de terc-butil 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato (1,127 g, 2,376 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se añadió TFA (6,04 mL, 78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se disolvió en DCM. Al añadir una solución saturada de bicarbonato de sodio, se formó un precipitado de color blanco que se recogió por filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó en un horno de vacío a aproximadamente 60 °C durante la noche para dar ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico (820 mg, 1,961 mmol, 83% de rendimiento). LC/MS (Método i) R_t = 1,15 min.; MS m/z: 418,419,420 (M+H)+.

Etapa 6: etil 2-((3R,4S)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acetato



Se cargó un vial con ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico (162 mg, 0,387 mmol) y etil 2-((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)acetato, ácido clorhídrico (150 mg, 0,581 mmol) en EtOAc (2 mL). Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,203 mL, 1,162 mmol), seguido de la adición gota a gota de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (T3P) (0,530 mL, 0,891 mmol). La reacción se agitó durante la noche. Se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (0,230 mL, 0,387 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,101 mL, 0,581 mmol) y se agitó 3 horas. La reacción se calentó a aproximadamente 40 °C. Después de 2 horas, se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (0,230 mL, 0,387 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a aproximadamente 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con HCl 1N (10 mL), después con una solución de $NaHCO_3$ (10 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y se purificó mediante Analogix (columna de 12 g, EtOAc 10-80% /Hept) para dar etil 2-((3R,4S)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acetato (152 mg, 0,260 mmol, 67,0% de rendimiento). LC/MS (Método i) R_t = 2,01min.; MS *m/z*: 585,586,587$(M+H)^+$.

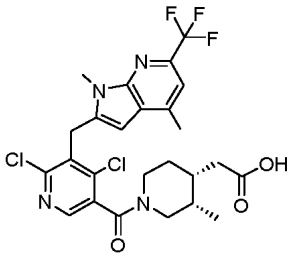
Etapa 7: ácido 2-((3R,4S)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético



A una solución de etil 2-((3R,4S)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acetato (151mg, 0,258 mmol) en THF (4 mL):agua (0,800 mL) se añadió hidróxido de litio hidratado (16,24 mg, 0,387 mmol) y la reacción se agitó a aproximadamente 35 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (5 mL). Se formó una emulsión. La mezcla completa se acidificó con HCl 1N a un pH de aproximadamente 1-2. Se añadió más DCM, se agitó y se dejó reposar durante aproximadamente 1 h. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con 5% MeOH/DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó

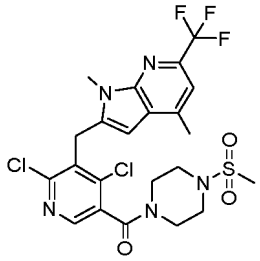
por RP-HPLC. Las fracciones obtenidas se concentraron al 60% del volumen original y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío a aproximadamente 60 °C durante la noche para dar ácido 2-((3R,4S)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético (102 mg, 0,183 mmol, 70,9% de rendimiento). LC/MS (Método i) R_t = 2,36 min.; MS *m*/*z*: 557,558,559 $(M+H)^+$.

Ejemplo GD: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)fenil)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona



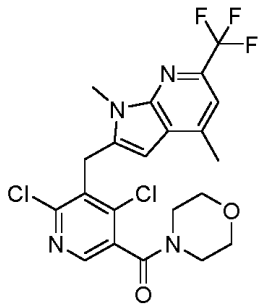
Ácido 2-((3S,4R)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicoti-noyl)-3-metilpiperidin-4-il)acético (130 mg, 0,233 mmol, 59,6% de rendimiento) se preparó de manera similar al Ejemplo GC, Etapa 7. LC/MS (Método i) R_t = 2,36 min.; MS *m*/*z*: 557,558,559 $(M+H)^+$

Ejemplo GE: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)fenil)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona



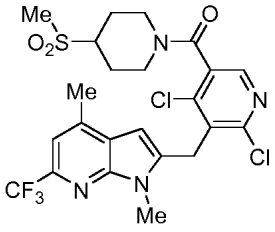
(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)metanona (110 mg, 0,195 mmol, 78% de rendimiento) de manera similar al Ejemplo GC, Etapa 6. LC/MS (Método i).) R_t = 2,47 min.; MS *m*/*z*: 564,565, 566 $(M+H)^+$.

Ejemplo GF: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona



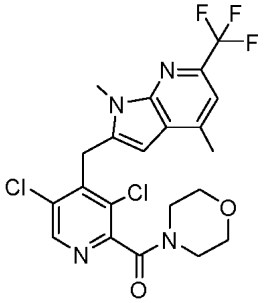
(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona (102,7 mg, 0,207 mmol, 75% de rendimiento) se preparó de manera similar al Ejemplo GC, Etapa 6. LC/MS (Método i).) R_t = 2,52 min.; MS m/z: 487 (M+H)+.

Ejemplo GG: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona

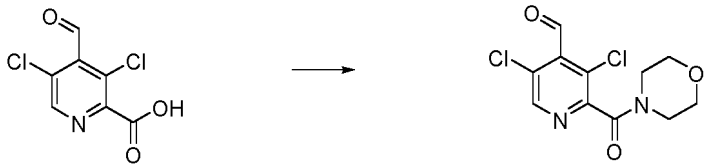


(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-(metil-sulfonil)piperidin-1-il)metanona (35 mg, 10% de rendimiento) se preparó de manera similar al Ejemplo GC, Etapa 6. LC/MS (Método i).) R_t = 1,59 min.; MS m/z: 563, 565, 567 (M+H)+.

Ejemplo GH: (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona

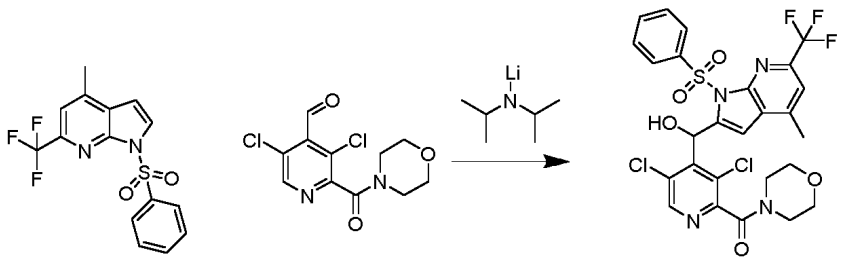


Etapa 1: 3,5-dicloro-2-(morfolina-4-carbonil) isonicotinaldehído



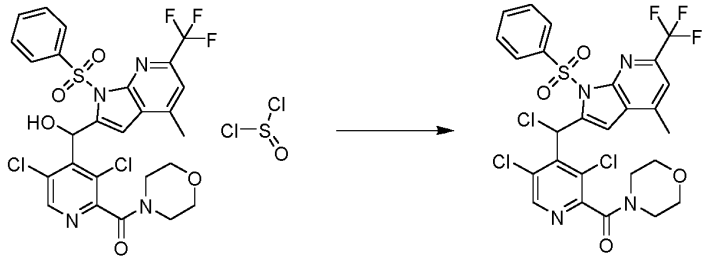
A una solución de ácido 3,5-dicloro-4-formilpicolínico (1,2 g, 5,45 mmol) (Eejemplo FR, Etapa 4) y hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (2,281 g, 6,00 mmol) en THF (5 mL) se añadió morfolina (1,045 mL, 12,00 mmol). Después de 15 horas la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y $NaHCO_3$ (10 mL). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para dar 3,5-dicloro-2-(morfolina-4-carbonil)isonicotinaldehído (900 mg, 3,11 mmol, 57,1% de rendimiento) como un aceite espeso. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 3,51 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H).

Etapa 2: (3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



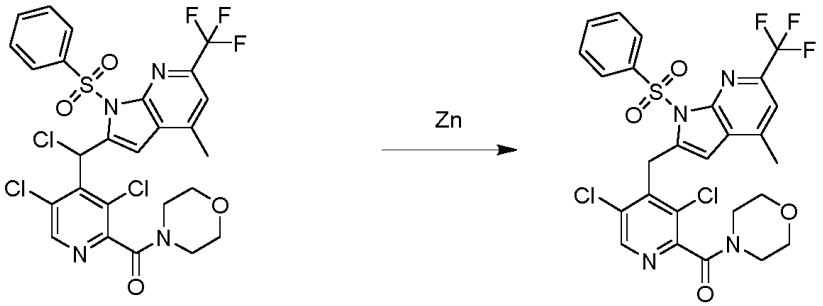
Una solución incolora de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (900 mg, 2,64 mmol) (Ejemplo DO, Etapa 10) en THF (15 ml) se enfrió a -78 °C bajo N_2. Se añadió gota a gota LDA (1,0 M en THF/hexano) (3,17 mL, 3,17 mmol) (manteniendo la temperatura interna < -75 °C). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una solución de 3,5-dicloro-2-(morfolina-4-carbonil)isonicotinaldehído (918 mg, 3,17 mmol) en THF (8 mL) se añadió gota a gota (temperatura interna mantenida por debajo de -75 °C). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La solución se inactivó con NH_4Cl saturado (20 mL). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 25-75%/heptano durante 30 minutos; columna de Silicycle, 40 g, 282 nm) para dar (3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (1,18 g, 1,875 mmol, 70,9% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 2,63 min.; MS *m/z*: 573 $(M+H)^+$.

Etapa 3: (3,5-dicloro-4-(cloro(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



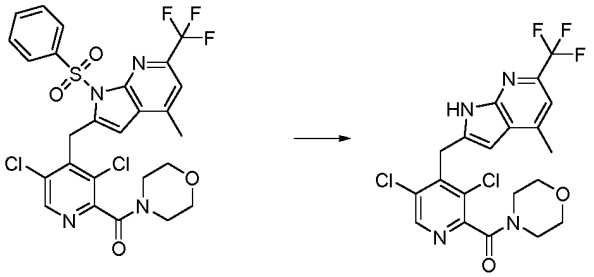
A una solución transparente de (3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (300 mg, 0,477 mmol) en $CHCl_3$ (3 mL) se añadió $SOCl_2$ (0,174 mL, 2,383 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (20 mL) y $NaHCO_3$ saturado (20 mL). La capa orgánica se concentró hasta la sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc **0-75%**/heptano durante **30** minutos; columna Redi-Sep, 24 g, 280 nm) para dar (3,5-dicloro-4-(cloro(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (200,3 mg, 0,309 mmol, 64,9% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 1,99 min.; MS *m*/*z*: 647 $(M+H)^+$.

Etapa 4: (3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



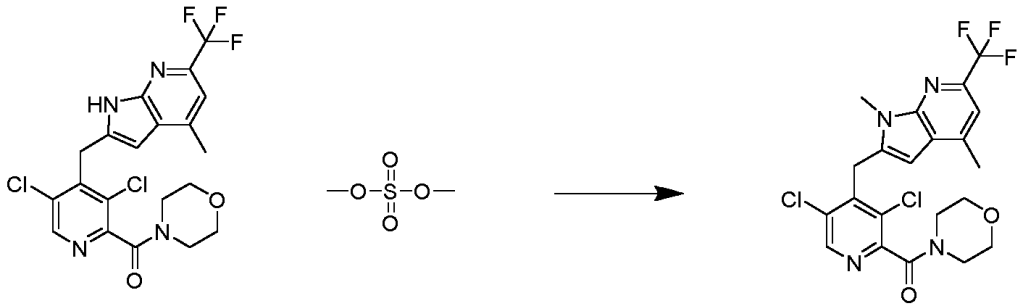
A una solución de (3,5-dicloro-4-(cloro(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-in-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (200 mg, 0,309 mmol) en AcOH (2 mL) se añadió zinc (101 mg, 1,543 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc (20 mL) y $NaHCO_3$ saturado (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta la sequedad para dar (3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (176,6 mg, 0,248 mmol, 80% de rendimiento) como una espuma blanca. LC/MS (Método i) R_t = 1,90 min.; MS m/z: 613 (M+H)+.

Etapa 5: (3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



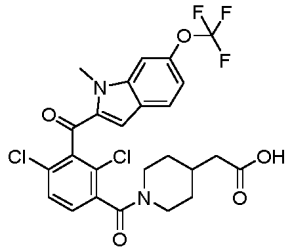
A una solución amarilla clara de (3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (176 mg, 0,247 mmol) en THF (3 mL) bajo N2 se añadió TBAF (1,0 M en THF) (0,370 mL, 0,370 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 0-75%/heptano durante 30 min; columna Redi-Sep, 24 g, 285 nm) para dar (3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (139,1 mg, 0,294 mmol, 119% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 1,48 min.; MS m/z: 473 (M+H)+.

Etapa 6: (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona

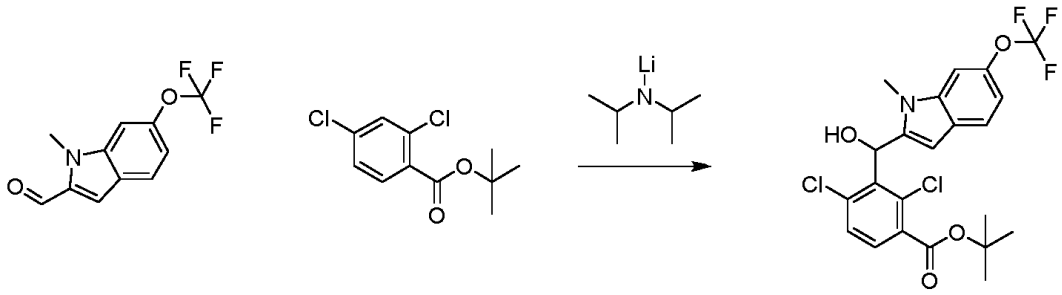


Un vial cargado con (3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (139 mg, 0,294 mmol) y carbonato de cesio (239 mg, 0,734 mmol) y después se purgó con N_2 durante 10 min antes de la adición de ACN (2 mL). La solución se purgó con N_2 durante otros 5 minutos. Se añadió sulfato de dimetilo (0,042 mL, 0,441 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta la sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc 0-75%/heptano durante 30 min; columna Redi-Sep, 24 g, 283 nm). Se purificó adicionalmente en el sistema Interchim RP con 20-95% 0,1% HCO_2H en agua/ACN. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para eliminar los volátiles y se liofilizaron hasta la sequedad para dar (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo [2,3 -b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (103 mg, 0,207 mmol, 84% de rendimiento) como un polvo blanquecino. LC/MS (Método i) R_t = 2,56 min.; MS *m/z*: 487 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

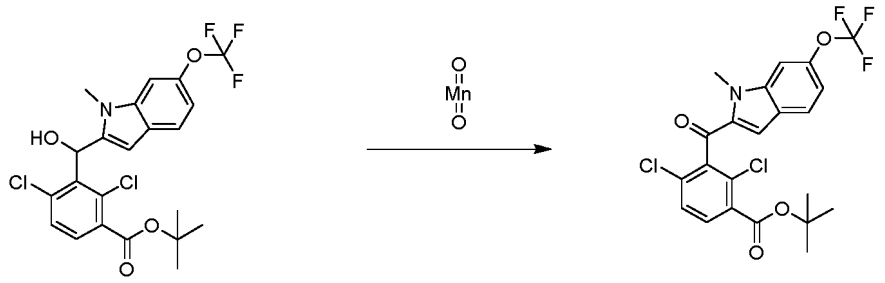


Etapa 1: terc-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato



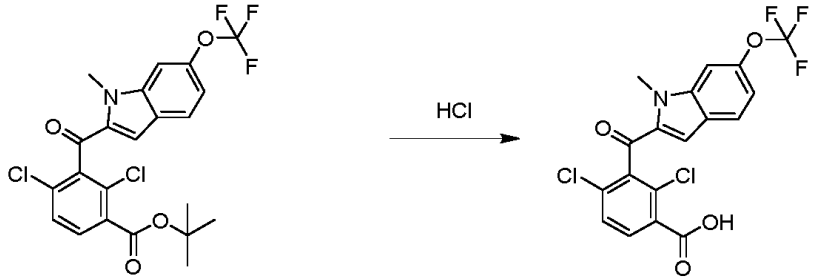
En un vial de reacción, se añadió diisopropilamida de litio 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno (5,18 mL, 10,36 mmol) en THF (THF) (20 mL) para dar una solución incolora. La solución se enfrió a aproximadamente -65 °C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió una solución de terc-butil 2,4-diclorobenzoato (2,56 g, 10,36 mmol) (Preparación #33, Etapa A) en THF (THF) (15 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se oscureció con la adición. En un vial de reacción separado, se añadió 1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbaldehído (2,10 g, 8,64 mmol) (Preparación #52, Etapa N) en THF (THF) (20 mL) dar una solución amarilla y la mezcla se enfrió a aproximadamente -78 °C. La solución del anión se añadió gota a gota a través de una jeringa, manteniendo la temperatura < -65 °C. Se agitó a aproximadamente -65 °C durante 5 minutos. LC/MS muestra aproximadamente 30% de conversión. Se formó un anión adicional (1,2 eq) y se agregó. Después de 5 minutos, se consumió casi todo el material de partida. Se añadió ácido cítrico 1,0 M (100 mL) y se extrajo con MTBE (100 mL). Se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto crudto se trituró con heptano (50 mL). Los sólidos se eliminaron por filtración y la capa de heptano se dejó reposar. Se filtró el precipitado adicional que se había formado durante el fin de semana. El disolvente de heptano se eliminó *al vacío* para dar 5,27 g de un aceite crudo. El material crudo se cromatografió en el sistema Intelliflash 280 usando una columna de gel de sílice Redi-Sep de 120 g usando el siguiente gradiente: A: heptano; B: EtOAc; 0% B a 60% B durante 30 min. Dio terc-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (2,072 g, 49% de rendimiento). LC/MS (Método i) LC/MS (Método i) Rt = 2,17 min.; MS m/z: 490,0 (M+H)+.

Etapa 2: terc-butil 2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbonil)benzoato



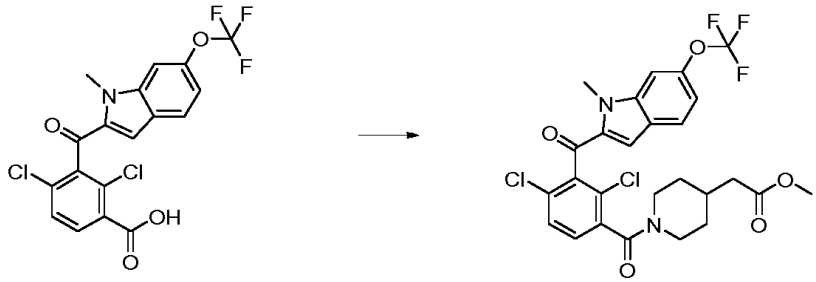
En un matraz de fondo redondo, terc-butil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato (1,03 g, 2,101 mmol) en DCM (10 mL) y THF (10,00 mL) se añadió para dar una solución amarilla. Se añadió dióxido de manganeso (1,826 g, 21,01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reaccionar durante el fin de semana. La capa inorgánica se filtró y se añadió dióxido de manganeso adicional (1,826 g, 21,01 mmol). Después de 6 horas, se consumió todo el material de partida. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y se lavó con DCM. El disolvente se eliminó a vacío para dar 1,020 g de producto crudo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (Método i) R_t = 2,33 min.; MS *m/z*: 488,18 (M+H)+.

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbonil)benzoico



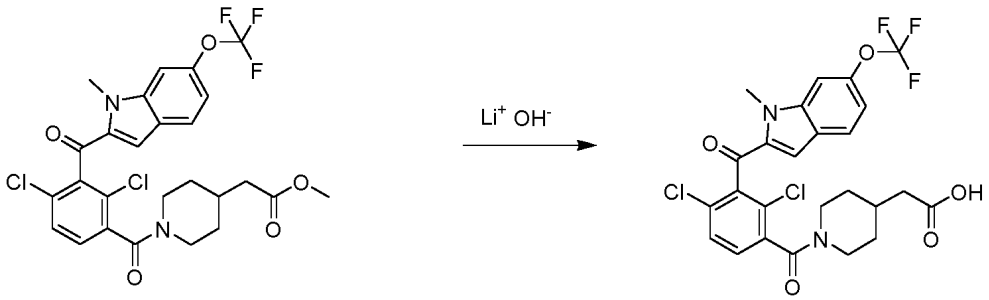
En un matraz de fondo redondo, terc-butil 2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbonil)benzoato (1,020 g, 2,089 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió para dar una solución incolora. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (2,089 mL, 10,44 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. Se demostró que todo el material de partida se convirtió en producto por LC/MS. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron MBTE (40 mL) y agua (20 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó *al vacío* para dar ácido 2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbonil)benzoico (0,908 g, 95% de rendimiento) como un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (Método i) LC/MS (Método i) R_t = 1,32 min.; MS m/z: 432,12 (M+H)+; MS m/z: 430,22 (M-H)-.

Etapa 4: metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato



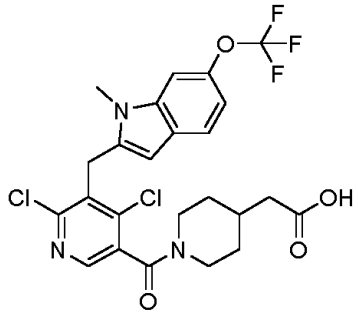
En un matraz de fondo redondo, ácido 2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbonil)benzoico (1,411 g, 3,26 mmol) en EtOAc (15 mL) se añadió para dar una solución amarilla. Se añadieron metil 2-(piperidin-4-il)acetato y ácido clorhídrico (0,696 g, 3,59 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL). La solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió HATU (1,366 g, 3,59 mmol) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (1,593 mL, 11,43 mmol), manteniendo la temperatura < 25 °C. Después de 1 hora, se añadieron MBTE (40 mL) y agua (15 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (3 x 15 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 15 mL), cloruro de amonio acuoso saturado (15 mL) y salmuera (15 mL) y luego se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó *al vacío* para dar 1,72 g de material crudo. El material crudo se cromatografió en el sistema Intelliflash 280 usando una columna de gel de sílice Silicycle SiliaSep de 120 g usando el siguiente gradiente: A: heptano; B: EtOAc; 10% B a 100% B durante 30 min. El disolvente se eliminó *al vacío* a partir de las fracciones 3-8 para dar metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato (1,724 g, 91% de rendimiento). LC/MS (Método i) R_t = 1,99 min.; MS m/z: 571,17(M+H)+.

Etapa 5: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

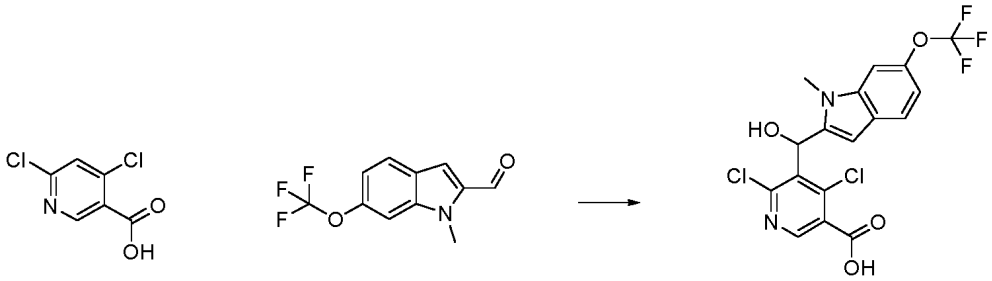


En un matraz de fondo redondo, metil 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbon-il)benzoil)piperidin-4-il)acetato (1,59 g, 2,78 mmol) en THF (THF) (30 mL) y agua (10,0 mL) se añadió para dar una solución incolora. Se añadió hidróxido de litio (0,133 g, 5,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (10 mL). Se acidificó a pH ~ 3 con HCl 1N. Dio un precipitado aglomerado. Se filtró. Se lavó con agua. El residuo se disolvió en DCM. Se separó el agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente al vacío, se secó a 60 °C. Se liofilizó durante el fin de semana (del agua/ACN). Dio ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (0,993 g, 63% rendimiento). LC/MS (Método i) R_t = 1,69 min.; MS m/z: 557,20, 559,19 (M+H)+; MS m/z: 555,20, 557,22 (M-H)-.

Ejemplo GJ: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

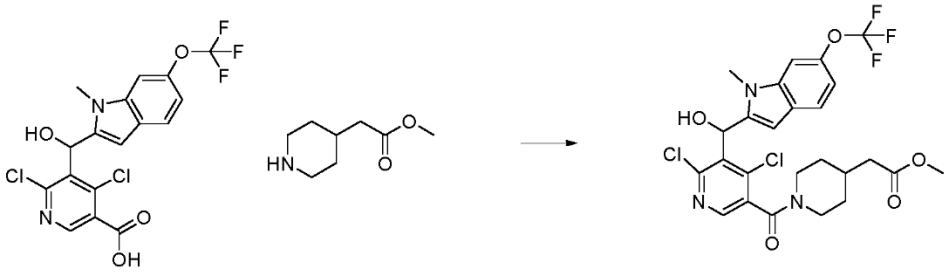


Etapa 1: ácido 4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotínico



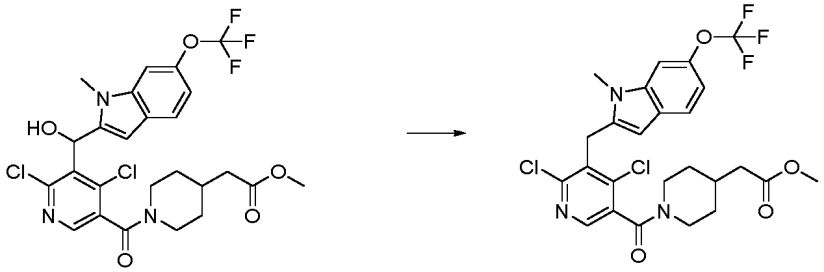
A una solución de diisopropilamina (2,461 mL, 17,27 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió una solución 2,5M de butil litio (6,91 mL, 17,27 mmol) en hexanos. Después de 20 minutos, la mezcla se enfrió a -75 °C y se añadió lentamente una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (1,658 g, 8,64 mmol) en THF (25 mL), temperatura <65 °C. Después de 30 minutos, se añadió lentamente una solución de 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbaldehído (1,05 g, 4,32 mmol) (Preparación #52, Etapa n) en THF (5 mL), temperatura <70 °C. Después de 30 minutos, se añadió HCl 1N (30 mL) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron MTBE/EtOAc (1:1, 50 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 mL), se secó (Na2SO4), se filtró, se añadió TEA (10 mL) y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar ácido 4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotínico crudo (1,8 g) que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)pip-eridin-4-il)acetato



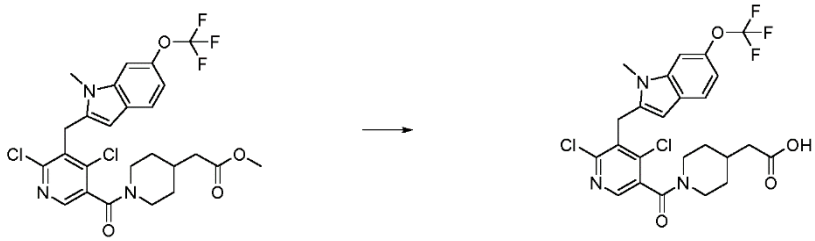
A una solución de ácido 4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotínico (1,8 g, 4,14 mmol) en EtOAc (EtOAc) (9 mL) y dimetilformamida (DMF) (9,00 mL) se añadió metil 2-(piperidin-4-il)acetato, ácido clorhídrico (1,682 g, 8,69 mmol), hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouro-nio (3,30 g, 8,69 mmol) y trietilamina (2,88 mL, 20,68 mmol). Después de 2 h se añadió HCl 1N (20 mL) y MTBE (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ (20 mL). Se añadió NH_4Cl (40 mL), lo orgánico se separó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por FCC en SiO_2 (40 g) (EtOAc/Hep) para proporcionar metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluor-ometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato (1,4 g, 2,437 mmol, 58,9% de rendimiento) como una espuma. LC/MS (Método i) Rt = 1,55 min.; MS m/z: 574 (M+H)+.

Etapa 3: metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato



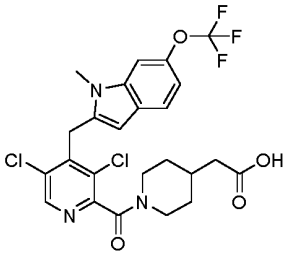
A una solución de metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato (1,4 g, 2,437 mmol) en DCM (DCM) (50 mL) a 0 °C se añadió trietilsilano (11,68 mL, 73,1 mmol) y 2,2,2-TFA (1,878 mL, 24,37 mmol). Después de 2 h, se calentó a temperatura ambiente. Después de 8 h se diluyó con MTBE (100 mL) y NaOH 2N (50 mL). Orgánico separada, se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró al vacío. FCC SiO_2 (40 g), EtOAc/Hep para proporcionar metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicoti-noyl)piperidin-4-il)acetato (800 mg, 1,433 mmol, 58,8% de rendimiento) como una espuma. LC/MS (Método i) Rt = 1,95 min.; MS m/z: 556 (M+H)+.

Etapa 4: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

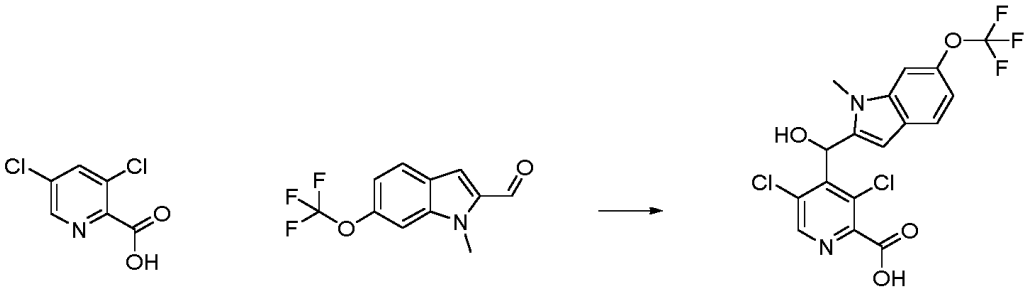


A una solución de metil 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)pip-eridin-4-il)acetato (1,2 g, 2,149 mmol) en THF (12 mL) se añadió una solución 1N de hidróxido de sodio (4,30 mL, 4,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se añadió MeOH lentamente hasta que resultó una solución homogénea. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron MTBE:EtOAc (1:1, 30 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se concentró a partir de ACN varias veces (forma de sólidos). El residuo se suspendió en ACN (3 mL), se calentó a 60 °C, se agitó durante 2 horas y se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró parcialmente bajo una corriente de aire y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se combinaron con la primera cosecha. Los sólidos se secaron al vacío a 50 °C para obtener ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético (350 mg, 0,643 mmol, 29,9% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LC/MS (Método i) R_t = 1,61 min.; MS m/z: 544 (M+H)+.

Ejemplo GK: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

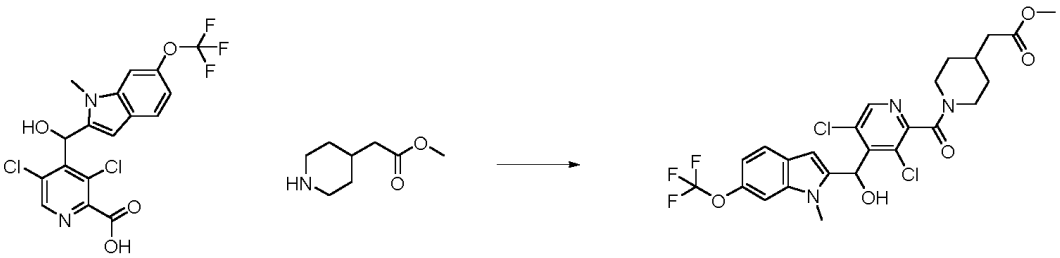


Etapa 1: metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato



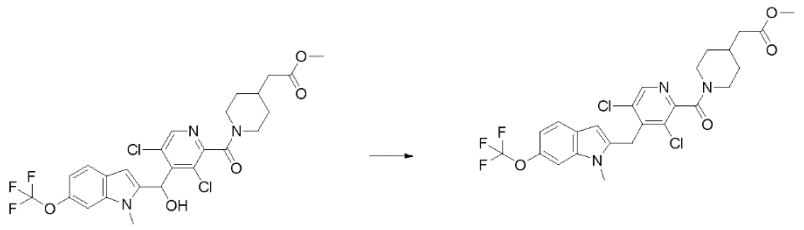
En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se añadió diisopropilamina (9,12 mL, 64,0 mmol) en THF (53,3 mL) para dar una solución incolora. La solución se enfrió a aproximadamente 0 °C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota butil litio (2,5 M) (24 mL, 60,0 mmol) y butil litio (2,0 M en ciclohexano) (2,00 mL, 4,00 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante aproximadamente 7 minutos. La solución se enfrió a aproximadamente -78 °C en un baño de hielo seco/acetona, luego se agitó a -78 °C durante aproximadamente 15 minutos. Una solución de ácido 3,5-dicloropicolínico (6,14 g, 32,0 mmol) (Ark Pharm) en THF (53,3 mL) se añadió gota a gota mediante una jeringa (uso de 10 ml adicionales de THF para enjuagar) durante aproximadamente 32 minutos, y la reacción se agitó durante unos 10 minutos. Una solución de 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carbaldehído (3,89 g, 16,00 mmol) (Preparación #52, Etapa n) en THF (53,3 mL) se añadió gota a gota con una jeringa (uso de 10 mL adicionales de THF para enjuagar) durante aproximadamente 9 minutos, y la reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado en agitación (200 mL) más hielo (200 g), se añadió EtOAc (400 mL), HCl (1N, 20 mL). Las dos capas se repartieron, la capa orgánica se lavó con agua saturada. NH_4Cl (2x100 mL), salmuera (2x100 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar ácido 3,5-dicloro-4-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometh-oxi)-1H-indol-2-il)metil)picolínico (11 g) como aceite de naranja. El producto crudo se usó como está en la siguiente etapa. LC/MS (Método i) R_t = 1,03 min.; MS *m*/*z*: 436 $(M+H)^+$.

Etapa 2: metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato



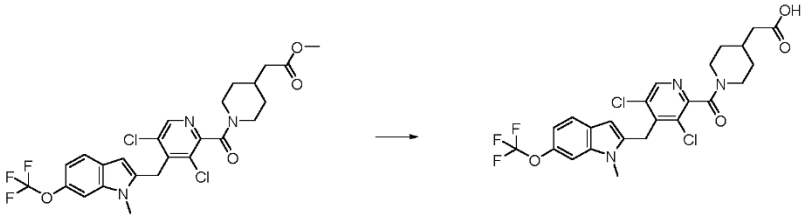
A una solución de color naranja de ácido 3,5-dicloro-4-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolínico (6,96 g, 16 mmol) en dimetilformamida (DMF) (45,0 mL) se añadió metil 2-(piperidin-4-il)acetato, ácido clorhídrico (6,51 g, 33,6 mmol), la solución se agitó durante aproximadamente 10 minutos y luego se enfrió por baño de hielo. Se añadió hexafluorofosfato(V) 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (12,78 g, 33,6 mmol) y la solución se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Luego se añadió lentamente trietilamina (11,15 mL, 80 mmol). Se eliminó el baño de hielo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió EtOAc (400 mL) y $NaHCO_3$ saturado (250 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x150 mL) y salmuera (125 mL) se secó (sobre Na_2SO_4 y $MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar 12,7 g de crudo. FCC SiO_2 (220 g) EtOAc/Hep (45-85%) para proporcionar metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoyl)piperidin-4-il)acetato (4,748 g, 8,27 mmol, 49,1% de rendimiento). LC/MS (Método i) R_t = 1,71 min.; MS *m*/*z*: 575 $(M+H)^+$.

Etapa 3: metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoyl)piperidin-4-il)acetato



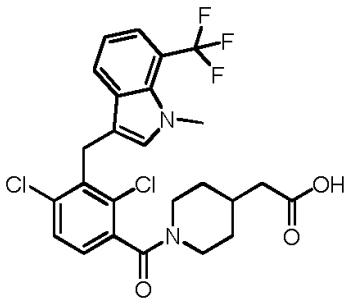
En un matraz de fondo redondo de 2 L, metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil) picolinoil) piperidin-4-il)acetato (4,74 g, 8,25 mmol) en DCM (450 mL) se añadió para dar una solución amarilla pálida. La solución se enfrió a aproximadamente 0 °C en un baño de hielo. Se añadió trietilsilano (52,7 mL, 330 mmol). Se añadió 2,2,2-TFA (6,36 mL, 83 mmol) gota a gota. Después de 1 hora se retiró el baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 horas se añadió trietilsilano (25 mL, 157 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de Isco (35-90% EtOAc/heptano) en gel de sílice para proporcionar metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluoromet-oxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato (1,25 g, 2,194 mmol, 26,6% de rendimiento). LC/MS (Método i) R_t = 1,89 min.; MS *m*/*z*: 559 $(M+H)^+$.

Etapa 4: ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético

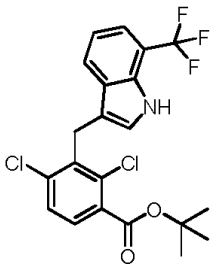


En un vial de reacción de 40 mL, se añadió metil 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato (1,25 g, 2,239 mmol) en MeOH (4,33 mL) y agua (2,163 mL) para dar una suspensión blanca. Se añadió hidróxido de sodio (2N) (2,239 mL, 4,48 mmol), se añadió THF (2,2 mL), se calentó a 70 °C durante 30 minutos, se convirtió en una solución roja transparente. La solución se enfrió a aproximadamente 0 °C en un baño de hielo. Cloruro de hidrógeno (0,895 mL, 4,48 mmol) se añadió gota a gota hasta pH = 1, se formó una suspensión gomosa blanca, se filtró y se lavó con agua (5x10 mL) y pentano (5x10 mL) para dar un sólido de color amarillo pálido. Al sólido se añadieron 12 mL de MeOH (10 ml/g), se calentó hasta 100 °C en un vial con tapa de 40 mL durante 10 minutos, todavía una suspensión de color amarillo pálido. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con MeOH (3x2 mL), se secó en embudo durante 2 horas para dar 970 mg de sólido de color amarillo pálido. El sólido se secó en un horno de vacío durante la noche para dar ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1 H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético (0,97 g, 1,764 mmol, 79% rendimiento). LC/MS (Método i) R_t = 1,62 min.; MS *m*/*z*: 545 $(M+H)^+$.

Ejemplo GL: ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético

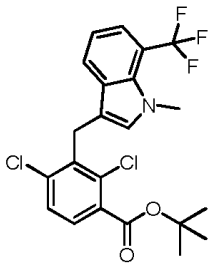


Etapa 1: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-[[7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato



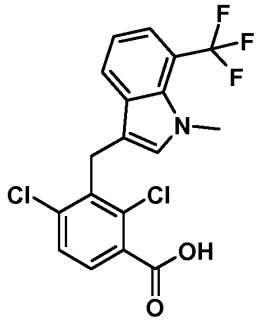
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DU Etapa 1, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-[[7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato (190 mg, 71%) se obtuvo a partir de from 7-(trifluorometil)-1*H*-indol (100 mg, 0,540 mmol) y *terc*-butil 2,4-dicloro-3-formilbenzoato (182 mg, 0,594 mmol) (Preparación #33, Etapa B). LC/MS (Método i): R_t = 2,92 min; MS *m*/*z*: 444 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = δ 11,28 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,20 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 4,40 (s, 2H); 1,53 (s, 9H)

Etapa 2: *terc*-butil 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato



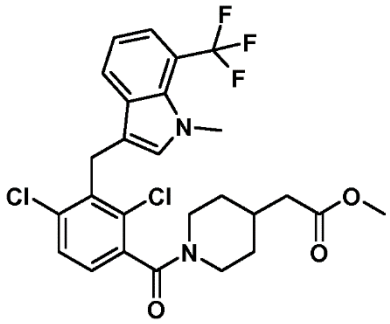
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, *terc*-butil 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato (180 mg, 92%) se obtuvo a partir de *terc*-butil 2,4-dicloro-3-[[7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato (180 mg, 0,405 mmol) y yoduro de metilo (27,9 L, 0,446 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,79 min; MS *m*/*z*: 458 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,60 (s, 2H); 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,25 (m, 1H); 6,89 (s, 1H); 4,38 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 1,54 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico



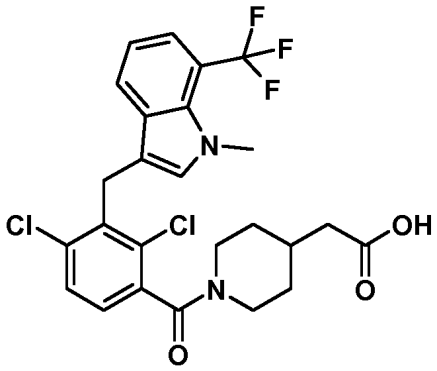
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo DJ, Etapa 2, ácido 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico se obtuvo (150 mg, 84%) a partir de *tert*-butil 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato (170 mg, 0,371 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,85 min; MS *m*/*z*: 402 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 13,5 (m broad, 1H); 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,60 (m, 3H); 7,32 (m, 1H); 6,87 (s, 1H); 4,39 (s, 2H); 3,78 (s, 3H).

Etapa 4: metil 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato



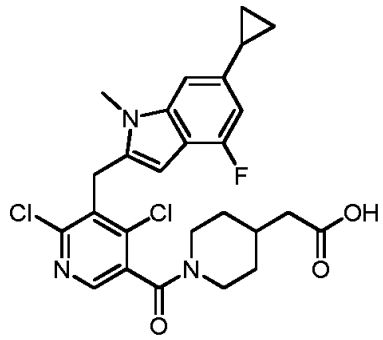
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato (138 mg, 71%) se obtuvo a partir de ácido 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico (140 mg, 0,348 mmol) y clorhidrato de metil 2-(4-piperidil)acetato (81 mg, 0,418 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 2,15 min; MS *m*/*z*: 541 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8,04 (m, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,30 y 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,20 (m, 1H); 6,87 (m, 1H); 4,48 (m, 1H); 4,35 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,57 y 3,59 (s, 3H); 3,35 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,27 (m, 2H); 1,99 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,62 (m, 1H); 1,15 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético

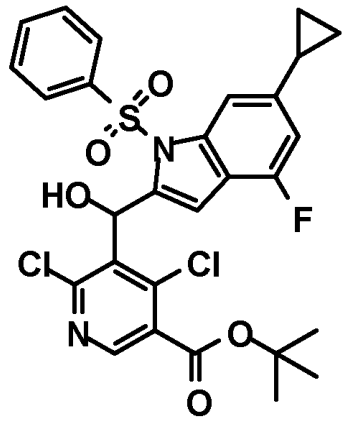


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético (115 mg, 84%) se obtuvo a partir de metil 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato (135 mg, 0,249 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,90 min; MS *m*/*z*: 527 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,11 (m broad, 1H); 8,02 (m, 1H); 7,63 (m, 2H); 7,38 y 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,22 (m, 1H); 6,88 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,38 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,27 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,16 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 1,60 (m, 1H); 1,13 (m, 2H).

Ejemplo GN: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acético

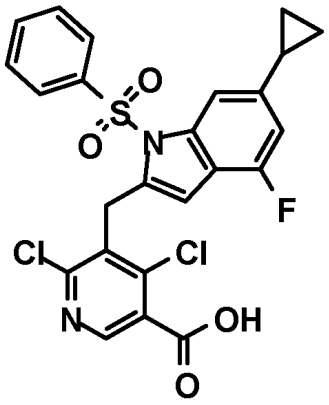


Etapa 1: *terc*-butil 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]-hidroximetil]-4,6-dicloro-pi-ridina-3-carboxilato



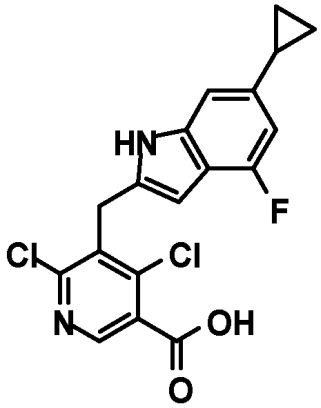
Usando un procedimiento similar al Ejemplo CJ, Etapa 1, *terc-butil* 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]-hidroxi-metil]-4,6-dicloro-piridina-3-carboxilato (105 mg, 18%) se preparó a partir de 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (170 mg, 0,539 mmol) (Preparación 77) y *terc*-butil 4,6-dicloro-5-formil-piridina-3-carboxilato (223 mg, 0,809 mmol) (Ejemplo DO, Etapa 12). LC/MS (Método j): R_t = 2,31 min; MS *m*/*z*: 591 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,63 (s, 1H); 7,84 (d, J=7,79 Hz, 2H); 7,66 (m, 1H); 7,59 (m, 2H); 6,89 (m, 1H); 6,78 (m, 2H); 2,10 (m, 1H): 1,6 (s, 9H); 1,52 (m, 1H); 1,39 (s, 1H); 1,00 (m, 2H); 0,71 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]metil]-4,6-dicloro-piridina-3-carboxílico



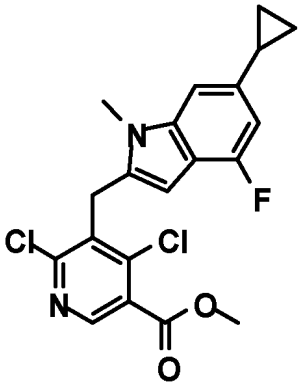
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, ácido 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]metil]-4,6-dicloro-piridina-3-carboxílico (176 mg, 100%) se preparó a partir de *terc*-butil 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]-hidroxi-metil]-4,6-dicloro-piridina-3-carboxilato (200 mg, 0,338 mmol). LC/MS (Método j): R_t = 1,73 min; MS *m*/*z*: 519 $[M+H]^+$

Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carboxílico



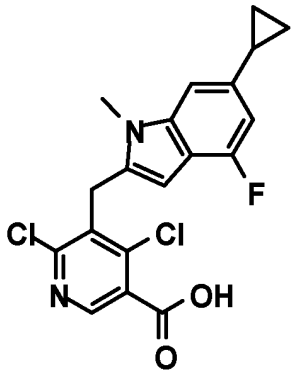
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carboxílico (165 mg, 81%) se preparó a partir de ácido 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]metil]-4,6-dicloro-piridina-3-carboxílico (270 mg, 0,390 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,04 min; sin ionización.

Etapa 4: metil 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carboxilato



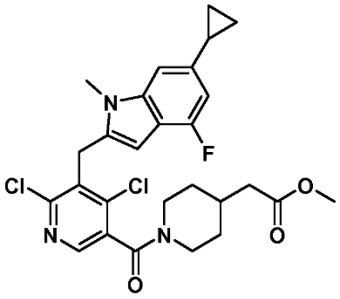
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, metil 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carboxilato (172 mg, 100%) se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carboxílico (160 mg, 0,422 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,60 min; MS *m*/*z*: 407 $[M+H]^+$.

Etapa 5: ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carboxílico (125 mg, 46%) se preparó a partir de metil 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carboxilato (200 mg, 0,491 mmol). LC/MS (Método i): R_t = 2,17 min; sin ionización.

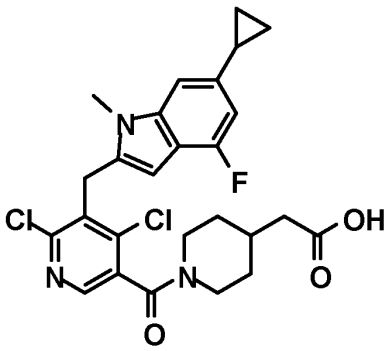
Etapa 6: metil 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acetato



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, metil 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acetato (80 mg, 38%) se preparó a partir de ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclo-propil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carboxílico (120 mg, 0,305 mmol) y clorhidrato de metil (4-piperi-dil)acetato (76 mg, 0,397 mmol).

LC/MS (Método i): R_t = 2,49 min; MS *m*/*z*: 532 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 8,44 y 8,40 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,50 (d, *J*= 11,7 Hz, 1H); 5,59 (d, *J*= 17 Hz, 1H); 4,48 (m, 1H); 4,38 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,39 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,03 (m, 3H); 1,75 (m, 1H); 1,40 (m, 1H); 1,15 (m, 2H); 0,93 (m, 2H); 0,70 (m, 2H).

Etapa 7: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acético



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acético (65 mg, 83%) se preparó a partir de metil 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridina-3-carbonil]-4-piperidil]acetato (80 mg, 0,15 mmol). LC/MS (Método g): R_t = 1,72 min; MS *m*/*z*: 518 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ = 12,1 (m broad, 1H); 8,47 y 8,40(s, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,50 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 5,61 y 5,56 (s, 1H); 6,38 (m, 1H); 4,35 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,39 (m, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 2,15 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 1,78 (m, 1H); 1,60 (m, 1H); 1,18 (m, 2H); 0,90 (m, 2H); 0,65 (m, 2H).

Actividad biológica

La exploración primaria se realizó mediante ensayos de transactivación transitoria. Estos ensayos basados en células se llevaron a cabo usando células Cos-7 transfectadas con un plásmido de expresión del receptor RORy-Gal4 humano quimérico y un plásmido reportero 5Gal4 pGL3 TK Luc. Las transfecciones se realizaron por un agente químico (Jet PEI). Las células transfectadas se distribuyeron en placas de 384 pocillos y se les permitió recuperarse durante 24 h. Luego se eliminó el medio de cultivo y se añadió medio fresco que contenía los compuestos a ser probados (la concentración final varía de 10^{-4} M a 3 10^{-10} M). Después de una incubación durante la noche, se midió la expresión de luciferasa mediante adición de SteadyGlo de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega). T0901317 a 10^{-5} M se usó como referencia. Los resultados se expresaron como veces de inducción en comparación con el nivel basal o como porcentaje de actividad en comparación con las referencias tomadas como 100% (basal) o 0% (T0901317). Las curvas de dosis-efecto y la CI_{50} se calcularon usando el programa Assay Explorer (MDL).

La IC_{50} para los diferentes ejemplos se informa en la tabla usando las siguientes categorías:
A: IC_{50} < 0,1 µM; B: 0,1 µM < IC_{50} < 0,5 µM; C: 0,5 µM < IC_{50} < 1 µM;
D: 1 µM < IC_{50} < 10 µM; E : IC_{50} > 10 µM.

Ejemplo	IC_{50}		Ejemplo	IC_{50}		Ejemplo	IC_{50}
A	A		B-19	A		DP-2	A
A1	A		B-20	A		DP-3	A
A1-11	A		B-21	A		DU	A
AP-6	A		B-22	A		DU1-1	A
AQ-3	A		B-23	A		DU1-2	A
AQ-4	A		B-24	A		DV	A
AQ-5	A		B-25	A		DW	A
B	A		B-26	A		DX	A
B-1	A		GH	A		DY	A
B-2	A		BH-2	B		DZ	A
B-3	B		C	D		E	B
B-4	B		CZ-1	B		EA	A
B-5	B		CZ-1A	B		EB	A
B-6	A		CZ-2	A		EC	A
B-7	A		CZ-3	B		ED	A
B-8	A		D	A		EE	A
B-9	A		D-1	A		EF	A
B-10	D		D-2	A		EG	A
B-11	B		D-3	D		EG-1	A
B-12	D		DD-1	A		EG-2	A
B-13	B		DH1-1	A		EH	A
B-14	B		DH1-2	A		EH-1	B
B-15	D		DJ1-1	A		EI	A
B-16	B		DJ1-2	A		EI-1	A
B-17	A		DJ1-3	A		EI-2	A
B-18	A		DP-1	A		EI-3	A
EI-4	A		FE-3	A		GF	A

EI-5	A		FE-4	A		GG	A
EI-6	A		FF	A		GI	A
EI-7	A		FF-1	A		GK	A
EJ-2	A		FF-2	A		GN	A
EJ-3	A		FG	A		G1	B
EK	A		FH	A		H	D
EL	A		FI	A		I	B
EL-1	A		FI-1	A		J	A
EM	A		FI-2	A		K	B
EN	A		FI-3	A		K1	B
EO	A		FJ	A		L	A
EP	A		FK	A		L-1	B
EQ	A		FL	A		L-2	B
ER	A		FM	A		L-3	B
ES	A		FN	A		L-4	B
ET	A		FO	A		L-5	C
EU	B		FP	A		M	B
EV	A		FQ	A		N	C
EW	B		FR	A		O	B
EX	A		FS	A		P	B
EY	A		FT	A		Q	B
EZ	A		FU	A		R	A
F	A		FV	A		S	A
F1-1	A		FW	B		T	B
F1-2	A		FX	B		U	A
F1-3	A		FY	S		V	A
FA	A		FZ	A		W	B
FB	A		G	A		X	D
FC	A		GA	A		Y	D
FD	A		GB	A		Y1	B
FE	A		GC	A		Z	D
FE-2	A		GE	B		AA	A
AA-1	A		AA-36	A		AP	A
AA-2	A		AA-37	A		AP-1	A
AA-3	A		AA-39	B		AQ	A
AA-4	A		AA-40	B		AQ-1	A
AA-5	B		AB	B		AQ-2	B
AA-6	B		AC	B		AR	D
AA-7	A		AD	B		AS	D

AA-8	A		AE	B		AT	B
AA-9	B		AF	B		AU	B
AA-10	B		AF1	C		AV	B
AA-11	A		AG	B		AW	A
AA-12	B		AG1	C		AX	A
AA-13	B		AH	C		AY	A
AA-14	B		AH1	C		AZ	A
AA-15	B		AI	B		BA	A
AA-16	B		AI1	A		BB	C
AA-17	A		AJ	B		BC	B
AA-18	A		AJ1	B		BD	D
AA-19	B		AK	B		BE	B
AA-20	B		AK1	B		BF	B
AA-21	B		AL	A		BF-1	A
AA-22	B		AL1	B		BF-2	B
AA-23	C		AM	D		BF-3	C
AA-24	B		AM-1	C		BF-4	B
AA-25	B		AM-2	D		BF-5	D
AA-26	B		AM-3	B		BG	C
AA-27	A		AN	A		BH	A
AA-28	A		AN-1	C		BI	D
AA-29	A		AN-2	A		BJ	B
AA-30	A		AN-3	A		BJ-1	D
AA-31	A		AN-4	A		BJ-2	D
AA-32	B		AN-5	A		BJ-3	C
AA-35	A		AO	A		BJ-4	D
BJ-5	B		BJ-39	D		BV	NT
BJ-6	C		BJ-40	B		BW	B
BJ-7	D		BJ-41	B		BW-1	B
BJ-8	A		BJ-42	B		BW-2	B
BJ-9	B		BJ-43	D		BW-3	B
BJ-10	A		BJ-44	C		BW-4	B
BJ-11	B		BK	D		BW-5	B
BJ-12	A		BL	D		BW-6	B
BJ-13	B		BM	D		BW-7	B
BJ-14	B		BN	B		BW-8	B
BJ-15	B		BN-1	NT		BW-9	B
BJ-16	B		BN-2	C		BW-10	B
BJ-17	A		BN-3	B		BW-11	B

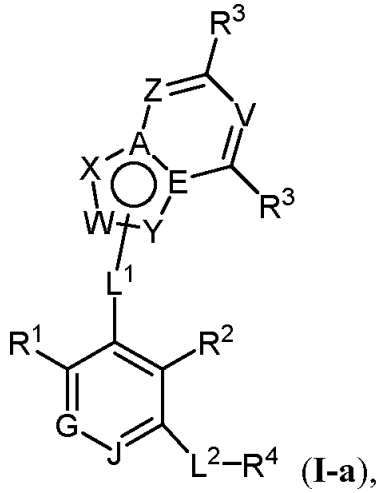
BJ-18	A		BN-4	C		BW-12	C
BJ-19	B		BN-5	D		BW-13	B
BJ-20	B		BN-6	B		BW-14	B
BJ-21	B		BN-7	B		BW-15	B
BJ-22	B		BN-8	B		BW-16	D
BJ-24	C		BN-9	D		BW-17	B
BJ-25	C		BN-10	D		BW-18	C
BJ-26	D		BN-11	C		BX	C
BJ-27	D		BN-12	B		BY	D
BJ-28	D		BN-13	C		BZ	B
BJ-29	D		BN-14	D		CA	B
BJ-30	B		BN-15	D		CB	B
BJ-31	D		BN-16	C		CC	D
BJ-32	C		BN-17	D		CD	D
BJ-33	B		BO	C		CE	B
BJ-34	B		BP	D		CF	C
BJ-35	B		BR	B		CG	C
BJ-36	B		BS	B		CH	A
BJ-37	B		BT	D		CI	D
BJ-38	B		BU	A		CJ	D
CK	D		CT-7	A		DD	B
CL	A		CT-8	A		DE	A
CL	B		CT-9	B		DF	B
CL-1	A		CT-10	B		DG	A
CL-2	A		CT-11	B		DH	A
CM	A		CU	B		DI	A
CM1	A		CV	C		DJ	A
CO	D		CV-1	D		DK	B
CP	D		CV-2	C		DL	A
CQ	D		CV-3	C		DM	B
CR	B		CV-4	D		DN	A
CS	D		CV-5	B		DO	A
CT	B		CV-6	B		DP	A
CT-1	B		CW	B		DQ	A
CT-2	B		CY	D		DR	A
CT-3	A		CZ	A		DS	A
CT-4	E		DA	D		DT	A
CT-5	C		DB	D			
CT-6	A		DC	D			

Los compuestos de la invención también se probaron en el **modelo IL-23 de**

Dermatitis psoriasiforme: Se alojaron ratones hembra C57BL/6" de 18-22 g (Charles River Labs) en una instalación aprobada por AAALAC en condiciones específicas libres de patógenos y se les proporcionó comida y agua a *voluntad.* Los animales se inyectaron (oreja; intradérmica) con 1 µg de IL-23 murina recombinante en los días 0, 1, 2 y 3 bajo anestesia (isoflurano). En el día 4, los animales se sacrificaron humanamente y se recogieron muestras de plasma y orejas para criterios de valoración de modelo y/o exposiciones a fármacos. Los animales también recibieron vehículo (hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5%/Tween 80 al 0,02% en agua) o compuesto de prueba suspendido en el vehículo diariamente por sonda oral, hasta que se terminó el estudio. Los compuestos de esta invención dieron > 50% de reducción en la inflamación de la oreja en relación con el control del vehículo dosificado por vía oral a > 1 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I-a):



(I-a),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en el que:
G y J son independientemente CH o N;
W es C o CR^a, L^1 está conectado a W o Y; y
A y E son independientemente C o N, siempre que ambos no sean N;
V es CR^3 o N;
X es CR^a, NR^a, N u O;
Y es C, CR^a, NR^a, N, O o S;
Z es CR^3 o N; o
W es N o NR^a, L^1 está conectado a W o Y; y
A y E son independientemente C o N, siempre que ambos no sean N;
V es CR^3 o N;
X es CR^a, NR^a o N;
Y es C, CR^a o N;
Z es CR^3 o N; o
L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-;
L^2 es -C(O)-;
R^1 y R^2 son independientemente halógeno, $-O-(C_1-C_3)$alquilo, ciclopropilo, o (C_1-C_3)alquilo;
cada R^3 es independientemente H, $-CF_3$, -CN, halógeno, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-NR^eCOR^e$, $-(C_1-C_3)$alquilo, $-O-(C_1-C_3)$alquilo, $-S-(C_1-C_3)$alquilo, (C_3-C_6)cicloalquilo, o morfolinilo;
R^4 es (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, $-CO_2H$, y $CO_2(C_1-C_4)$alquilo; o
R^4 es $-NH-CH_2$-tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y $O(C_1-C_4)$alquilo; o
R^4 es $-N(H)-(C_3-C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, -COOH, y $-CO_2(C_1-C_4)$alquilo; o
R^4 es (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, -COOH y $-CO_2(C_1-C_4)$alquilo; o
R^4 es azabiciclo[2,2,1]heptanilo o azabiciclo[3,1,0]hexanilo, cada uno opcionalmente sustituido con $-CO_2H$ o $-CO_2(C_1-C_4)$alquilo; o
R^4 es azaspiro[3,3]heptanilo opcionalmente sustituido con $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2\ CH_3$; o
R^4 es 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonanilo, o 2-oxa-8-azaspiro[4,5]decanilo, cada uno opcionalmente sustituido con $-CH_2CO_2H$; o
R^4 es azetidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de $-CH_3$, -OH, $-OCH_3$, $-(C_1-C_4)$alquileno-OH, $-CH_2OCH_3$, $-(C_1-C_4)$ alquileno$O(C_1-C_4)$alquilo, $-CO_2(C_1-C_4)$ alquilo,$-CO_2H$, $-(C_1-C_4)$alquileno$-CO_2H$, $-(C_1-C_4)$ alquileno$-CO_2-(C_1-C_4)$alquilo, $-N(CH_3)_2$, y grupos pirrolidinilo; o
R^4 es 1,2-diazepanilo o 1,4-diazepanilo, cada uno opcionalmente sustituido con $-(C_1-C_4)$alquileno-OH; o
R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido con =O; o
R^4 es piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -halo, -CN, $-(C_1-C_4)$alquilo, $-CH_2$-ciclopropil, $-(C_1-C_4)$alquileno-F, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, -COOH, $-(C_1-C_4)$alquilenoCOOH, $-CH(OH)CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2(C_1-C_4)$alquilo,$-CH(OH)CO_2CH_3$, $-(C_1-C_4)$alquileno-C(=O)O(C_1-C_4)alquilo, $-(C_1-C_4)$alquileno-OH, -OH, $-O(C_1-C_4)$alquilo,$-(C_1-C_4)$alquileno$O(C_1-C_4)$alquilo, $-O(C_1-C_4)$alquilenoCO_2H, $-O(C_1-C_4)$alquileno$C(=O)O(C_1-C_4)$alquilo, $-CONHCH_3$, $-SO_2-(C_1-C_4)$alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$alquilo, $-N((C_1-C_4)$alquilo$)_2$, ácido ciclobutanocarboxílico, y oxetanilo;

cada R^a es independientemente H, -C(O)CH_3, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituido o -$S(O)_2$-fenilo; y
R^e es independientemente H o -(C_1-C_3)alquilo;
siempre que no más de dos de A, E, W, X y Y sean N.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 y R^2 son ambos halo o -CH_3.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es C o CH, A es C y E es C.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es CH.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que J es CH.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
W es CH;
X es CR^a, en el que R^a es H o -CH_3;
Y es N;
A es C;
E es C;
V es CR^3, en el que R^3 es H;
Z es N o CR^3, en el que R^3 es H, -CH_3, o -CF_3;
L^1 está conectado a Y;
L^1 es -CH_2- o -C(O)-;
L^2 es -C(O)-;
R^1 es -Cl o -CH_3;
R^2 es -Cl o -CH_3;
cada R^3 es independientemente H, -F, -Cl, -CN, -CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -SCH_3, o ciclopropilo; y
R^4 es 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el piperidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido por -CH_3, -COOH, -CH_2CO_2H,-$CH_2CH_2CO_2H$, -CO_2CH_3, -$CO_2CH_2CH_3$, o -OH.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
W es C;
X es NR^a, en el que R^a es H, -CH_3, -CH_2CH_3, -$COCH_3$, o -$CH_2CH(CH_3)_2$;
Y es CR^a, en el que R^a es H;
Z es CR^3, en el que R^3 es H o -CH_3;
A es C;
E es C;
V es CR^3, en el que R^3 es H, -CN, -CH_3, o -CF_3;
L^1 está conectado a W;
L^1 es -CH_2- o -C(O)-;
L^2 es -C(O)-;
R^1 es -Cl, -CH_3, o ciclopropilo;
R^2 es -Cl o -CH_3;
cada R^3 es independientemente H, -F, -Br, -Cl, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$CONHCH_3$, -$CON(CH_3)_2$, -$NHCOCH_3$, ciclopropilo, o morfolinilo;
R^4 es (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido con -NH-CH_2-, ciclohexilo opcionalmente sustituido con -NH-, azabiciclo[2,2,1]heptanilo opcionalmente sustituido, 3-azabiciclo[3,1,0]hexanilo opcionalmente sustituido, azaspiro[3,3]heptanilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonanilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-8-azaspiro[4,5]decanilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

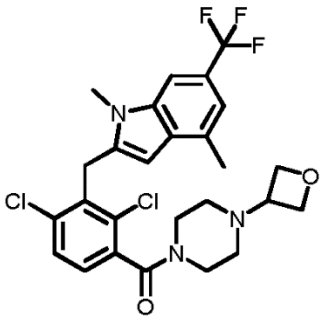
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
W es C;
X es NR^a, en el que R^a es H o -CH_3;
Y es CR^a, en el que R^a es H;

Z es N;
A es C;
E es C;
V es CR^3, en el que R^3 es H;
L^1 está conectado a W;
L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-;
L^2 es -C(O)-;
R^1 es -Cl;
R^2 es -Cl;
cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$, o $-CF_3$; y
R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido.

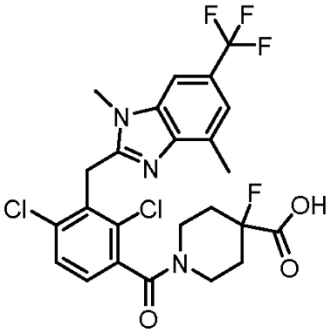
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
W es CR^a, en el que R^a es H;
X es O o NR^a, en el que R^a es H o $-CH_3$;
Y es C;
Z es CR^3, en el que R^3 es H o $-CF_3$;
A es C;
E es C;
V es CR^3, en el que R^3 es H;
L^1 está conectado a Y;
L^1 es $-CH_2-$;
L^2 es -C(O)-;
R^1 es -Cl;
R^2 es -Cl;
cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$; y
R^4 es piperidinilo opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el piperidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido por $-CH_3$, -COOH, $-CH_2COOH$,$-CH_2CO_2CH_3$, o $-CO_2CH_2CH_3$.

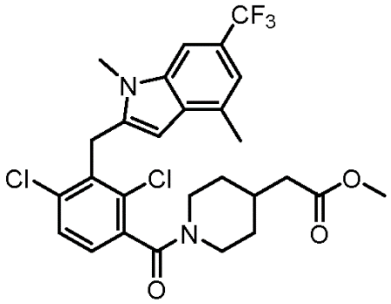
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



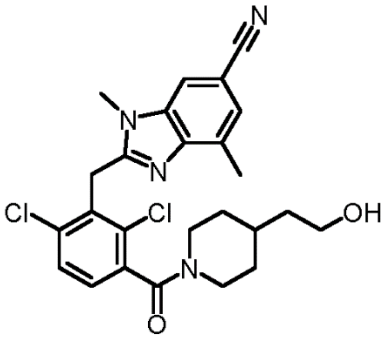
A1 ,



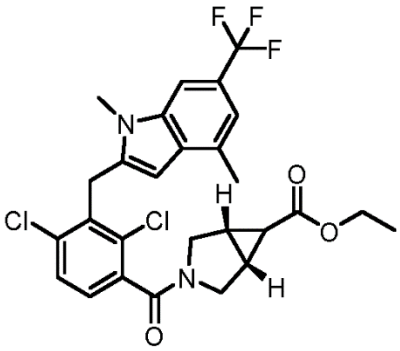
BM-1 ,



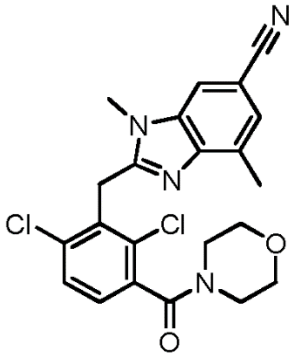
A1-1 ,



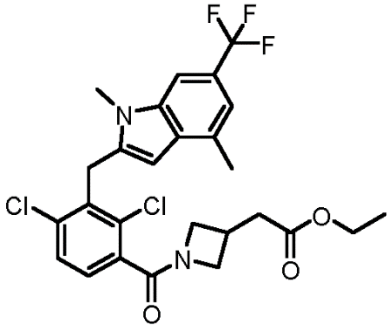
BN ,



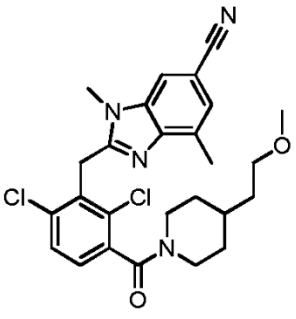
A1-2 ,



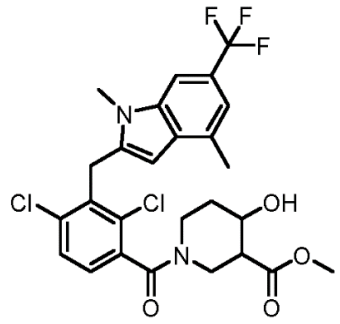
BN-1 ,



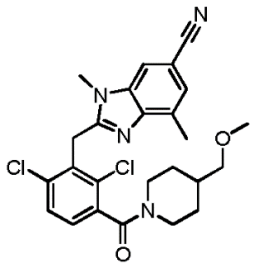
A1-3 ,



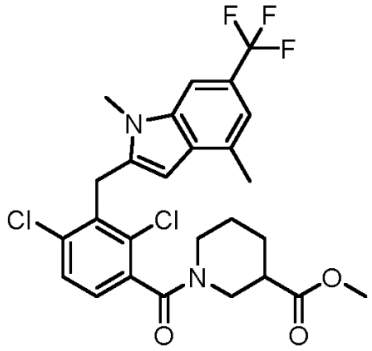
BN-3 ,



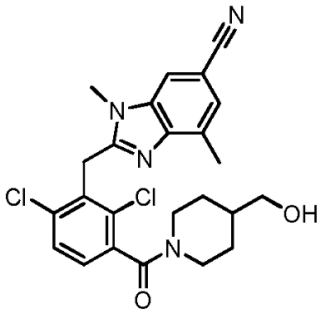
A1-4 ,



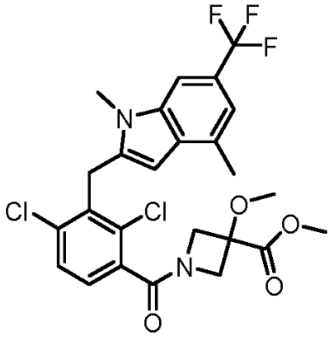
BN-4 ,



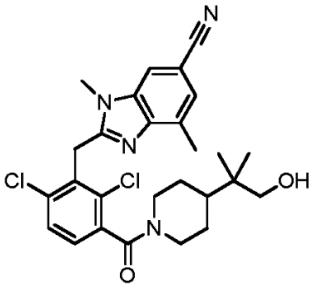
A1-5 ,



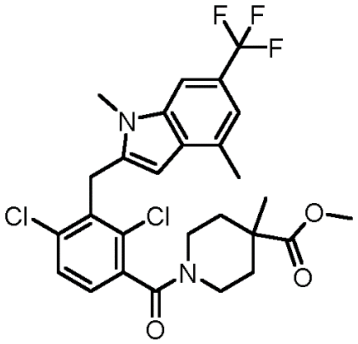
BN-5 ,



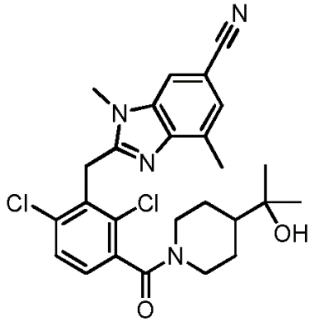
A1-6 ,



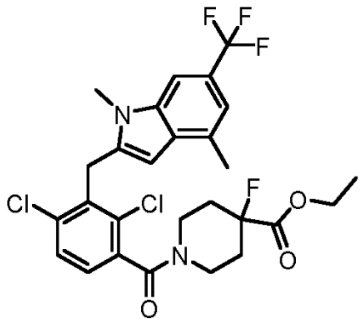
BN-6 ,



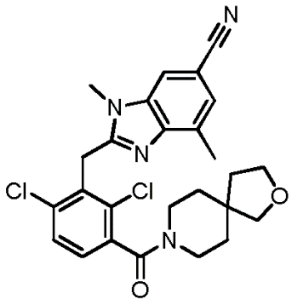
A1-7 ,



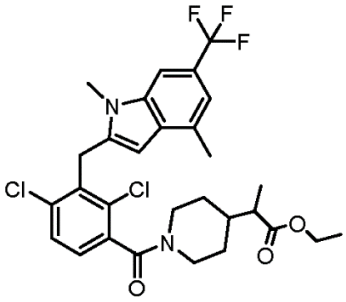
BN-7 ,



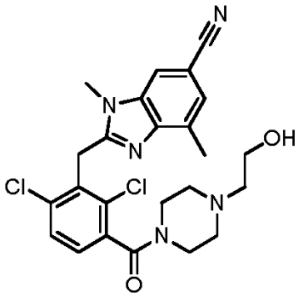
A1-8 ,



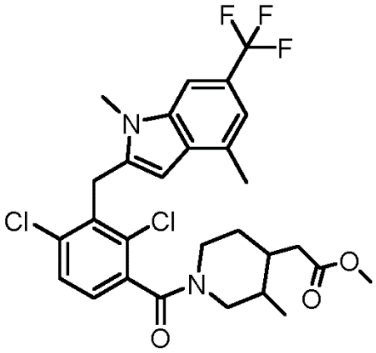
BN-8 ,



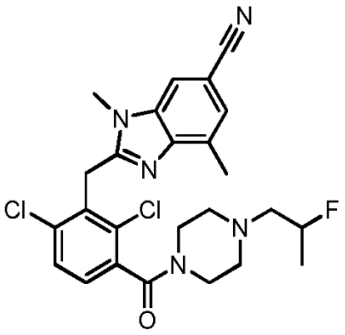
A1-9 ,



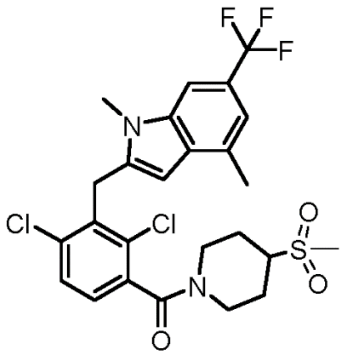
BN-9 ,



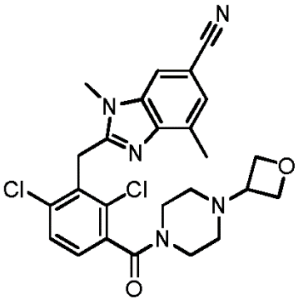
A1-10 ,



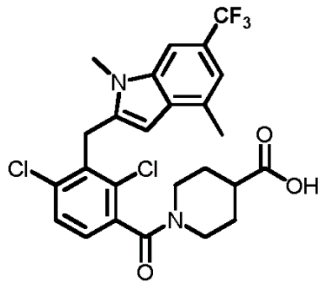
BN-10 ,



A1-11 ,

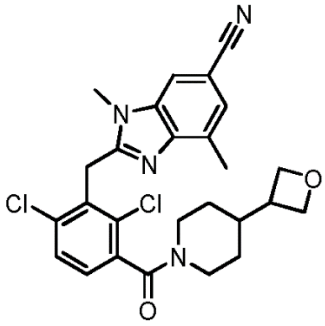


BN-11 ,



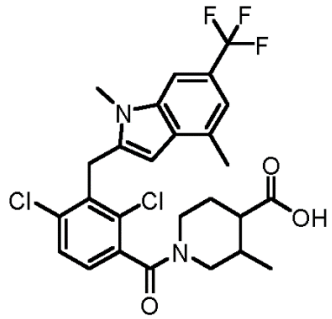
B

,



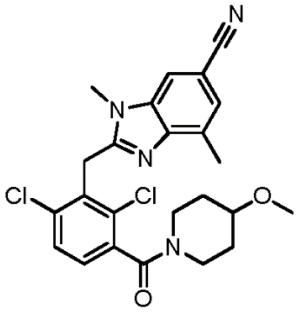
BN-12

,



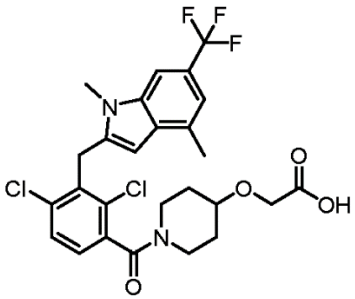
B-1

,



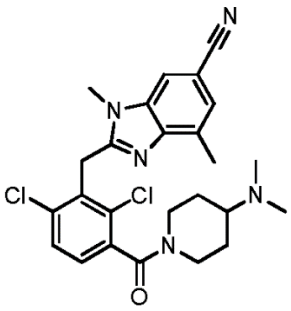
BN-13

,



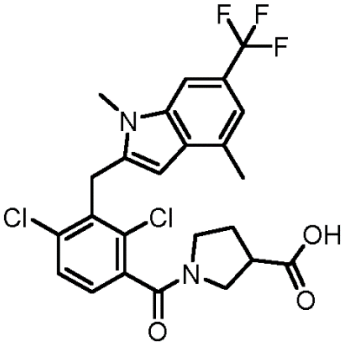
B-2

,



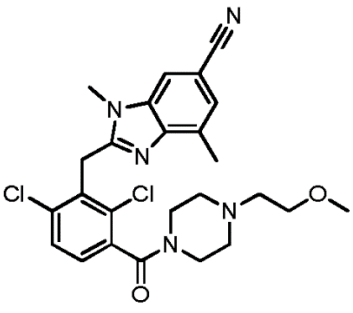
BN-14

,



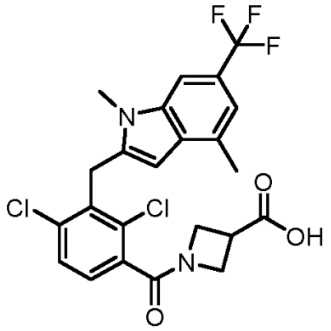
B-3

,

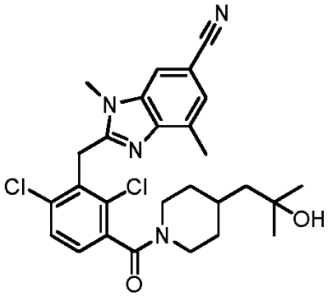


BN-15

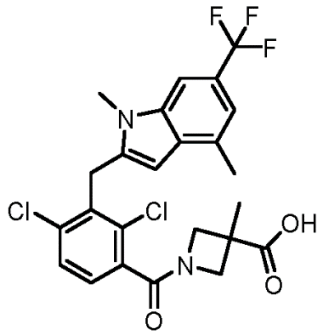
,



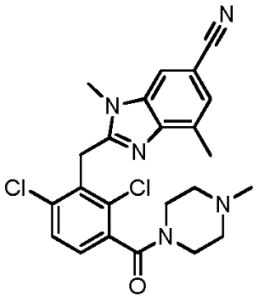
B-4 ,



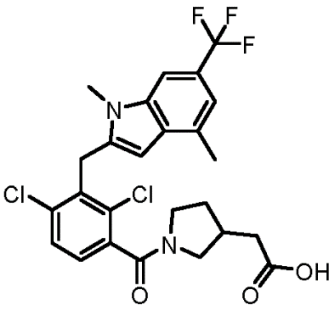
BN-16 ,



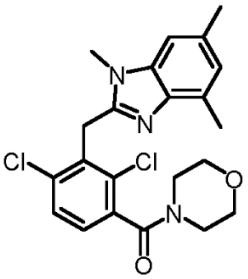
B-5 ,



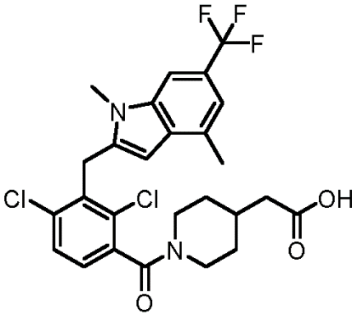
BN-17 ,



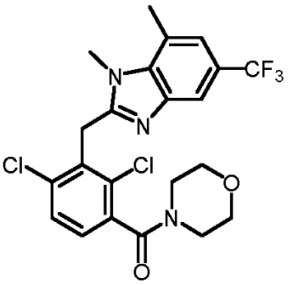
B-6 ,



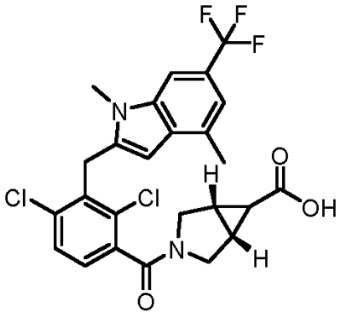
BO ,



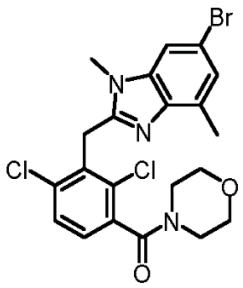
B-7 ,



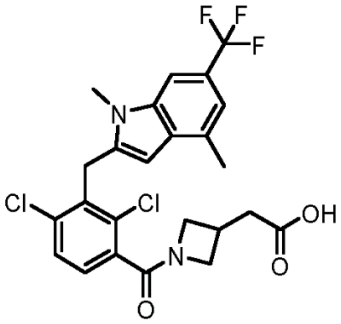
BP ,



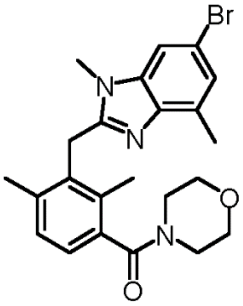
B-8 ,



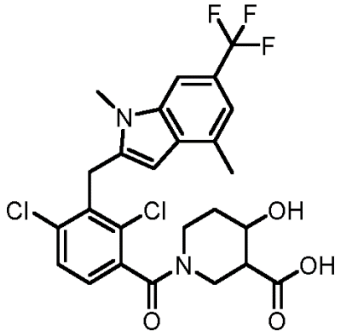
BQ ,



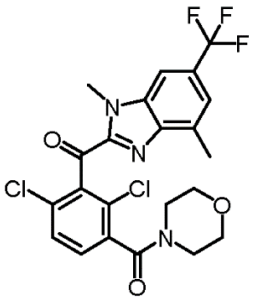
B-9 ,



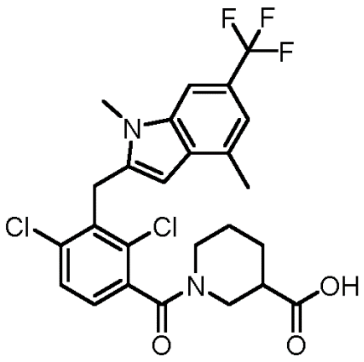
BR ,



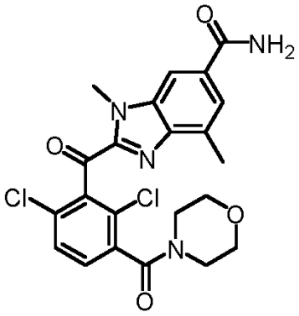
B-10 ,



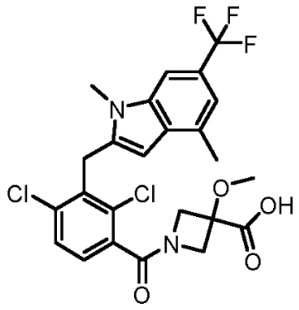
BS ,



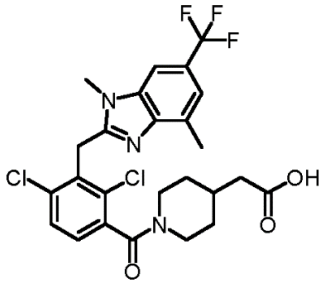
B-11 ,



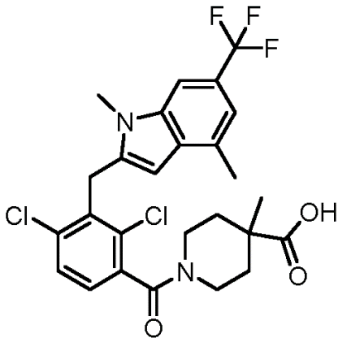
BT ,



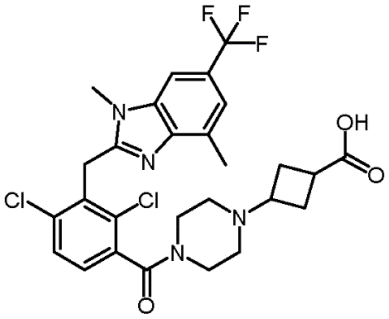
B-12 ,



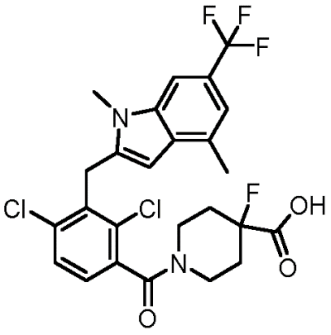
BU ,



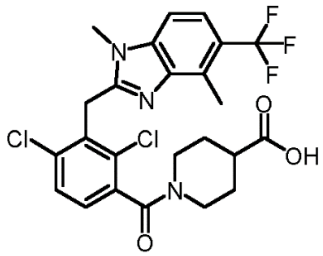
B-13 ,



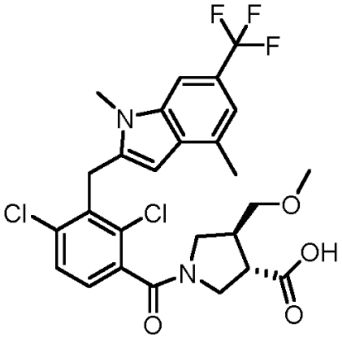
BV ,



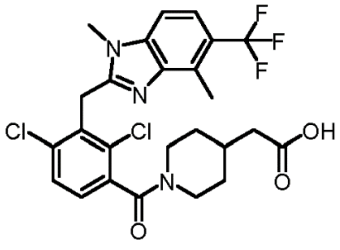
B-14 ,



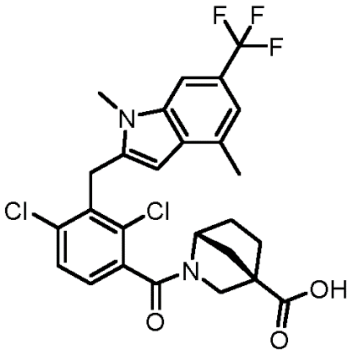
BY ,



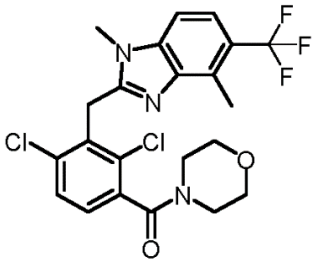
B-15 ,



BZ ,

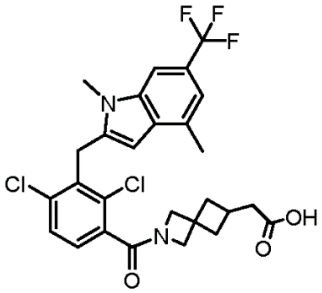


B-16 ,

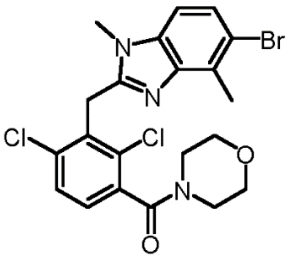


CA

,

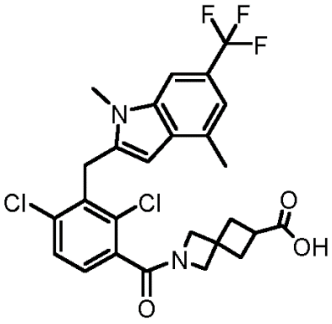


B-17 ,

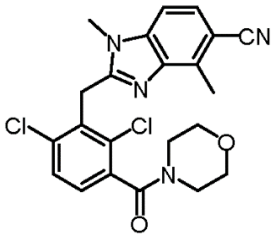


CB

,

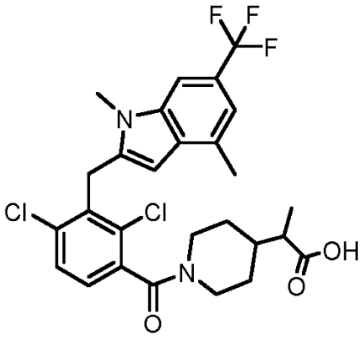


B-18 ,

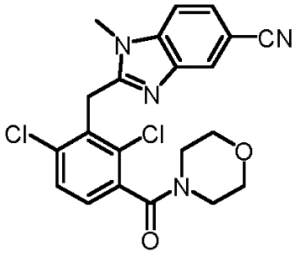


CC

,

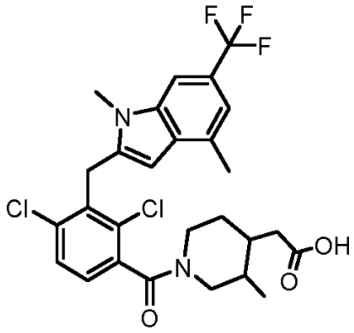


B-19 ,



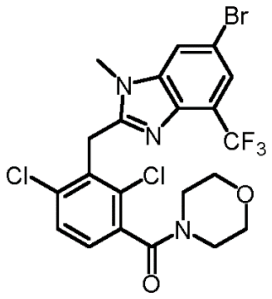
CD

,



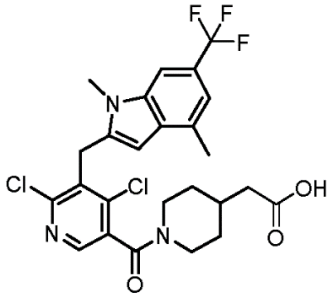
B-21

,



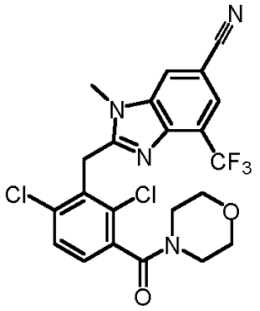
CE

,



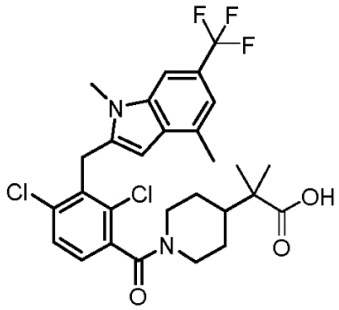
B-22

,



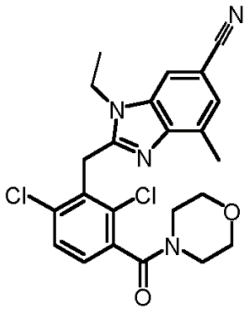
CF

,



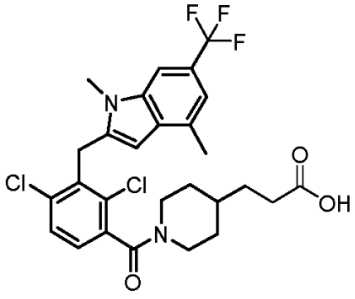
B-23

,



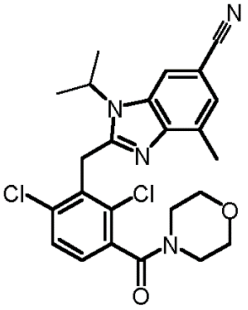
CG

,



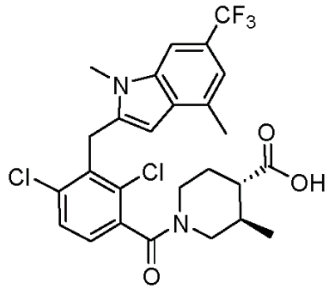
B-24

,



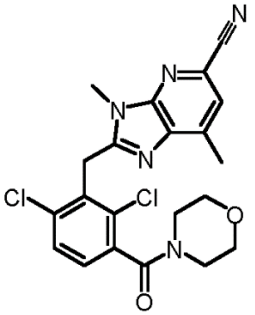
CH

,



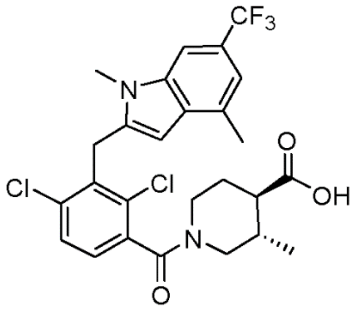
B-26

,



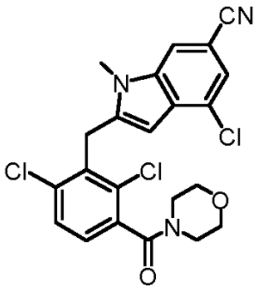
CI

,



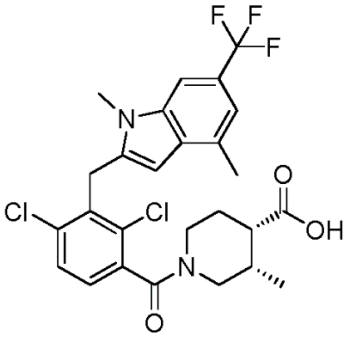
B-27

,



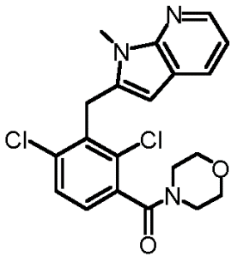
CJ

,



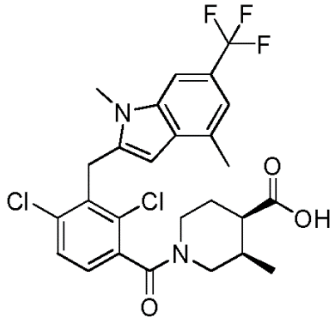
B.2

,



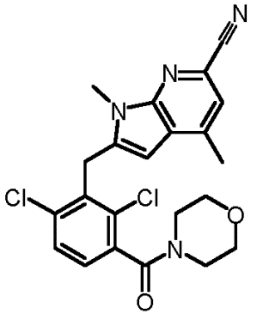
CK

,



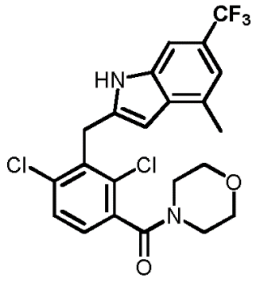
B.2

,

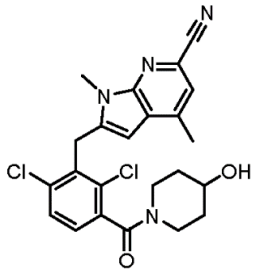


CL

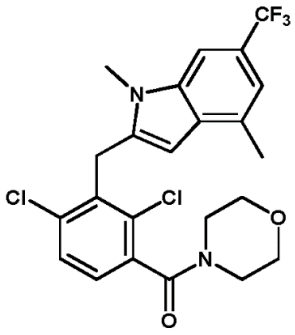
,



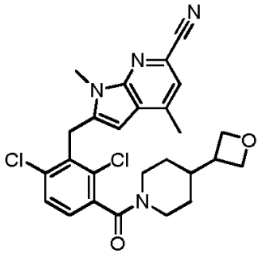
C ,



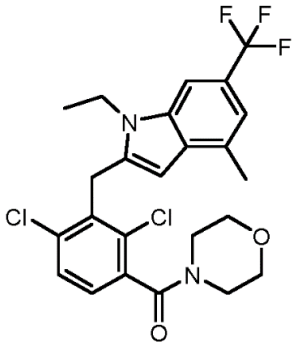
CL-1 ,



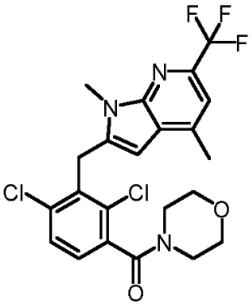
D ,



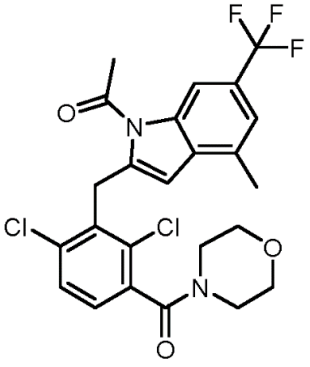
CL-2 ,



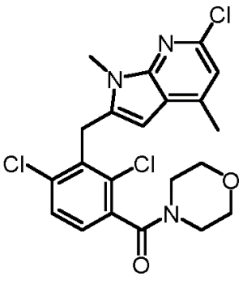
D-1 ,



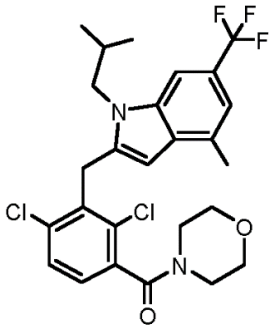
CM ,



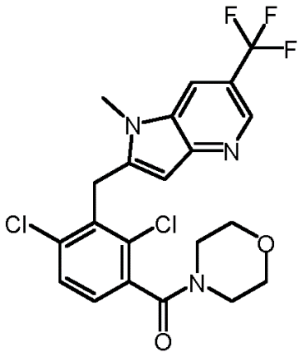
D-2 ,



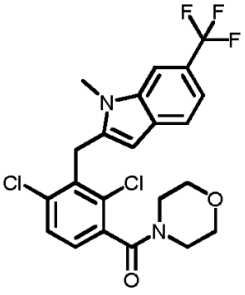
CM1 ,



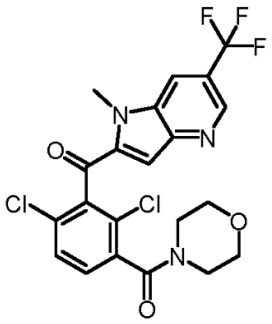
D-3 ,



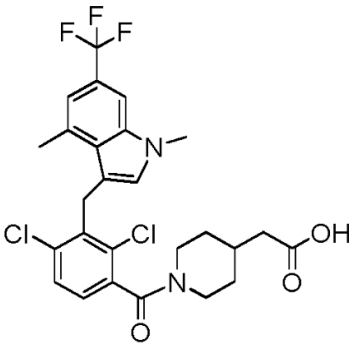
CO ,



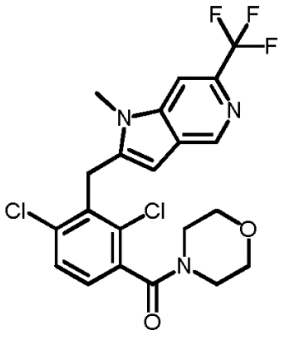
E ,



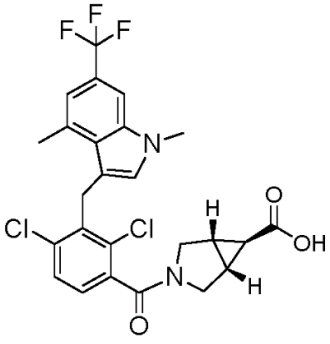
CP ,



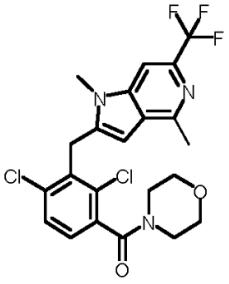
F ,



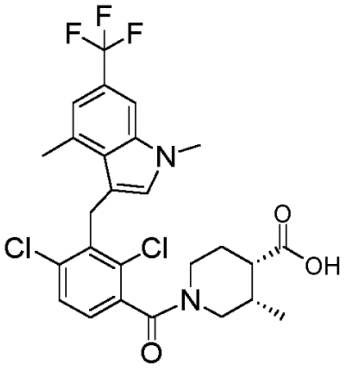
CQ ,



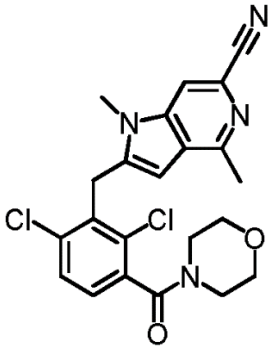
F1-1 ,



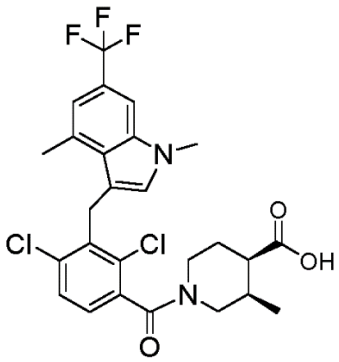
CR ,



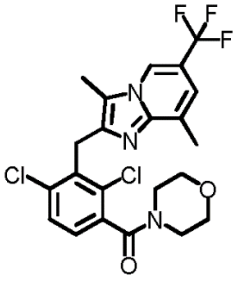
F1-2



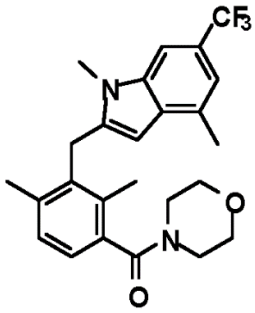
CS



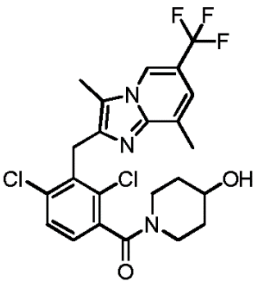
F1-3



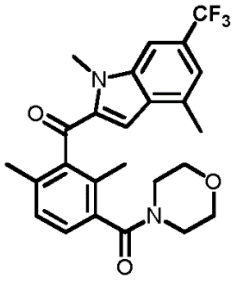
CT



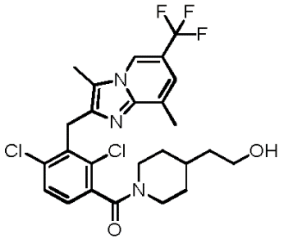
G



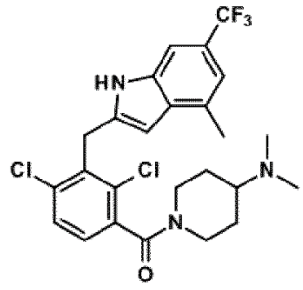
CT-1



G1

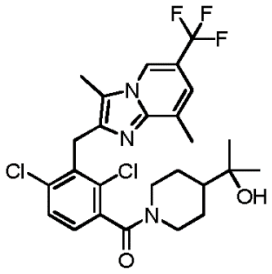


CT-2



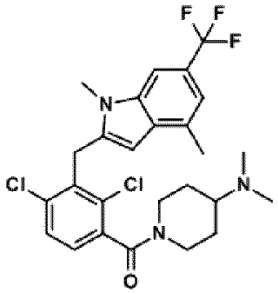
H

,



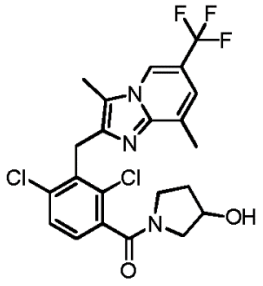
CT-3

,



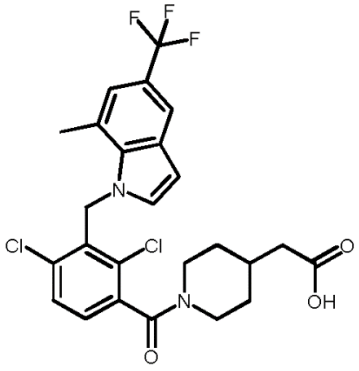
I

,



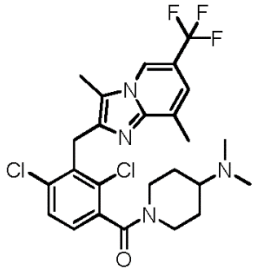
CT-4

,



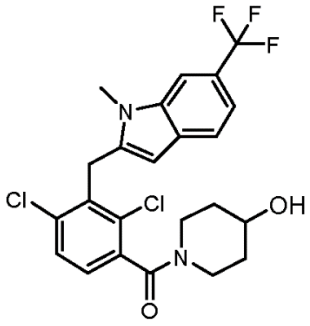
J

,



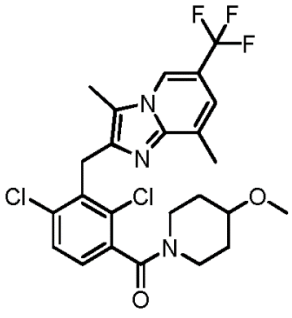
CT-5

,



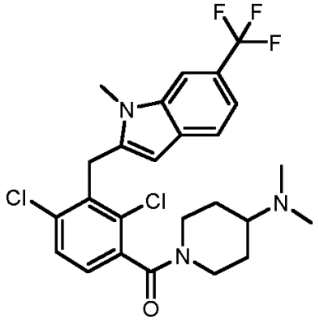
L

,

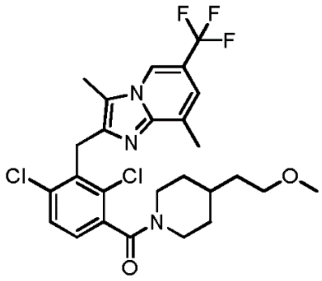


CT-6

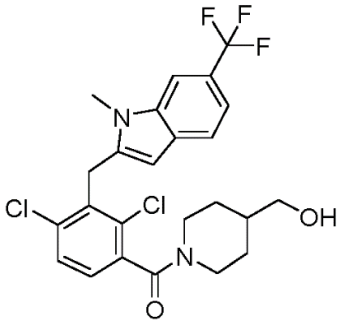
,



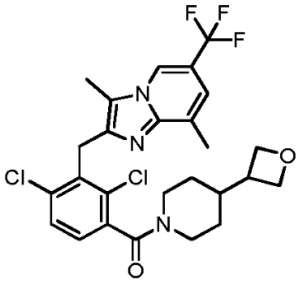
L-1 ,



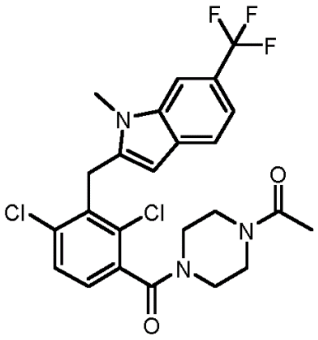
CT-7 ,



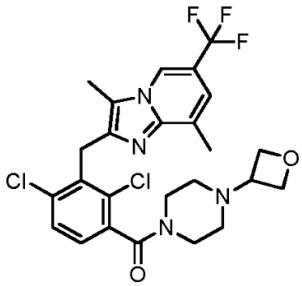
L-2 ,



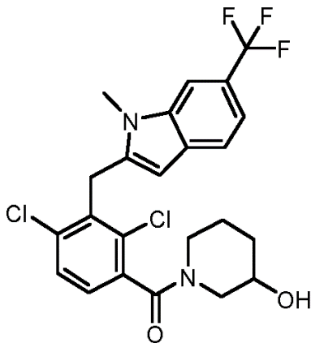
CT-8



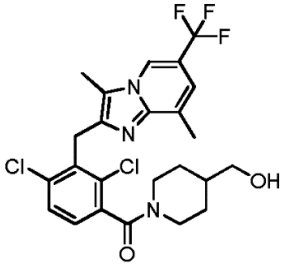
L-3 ,



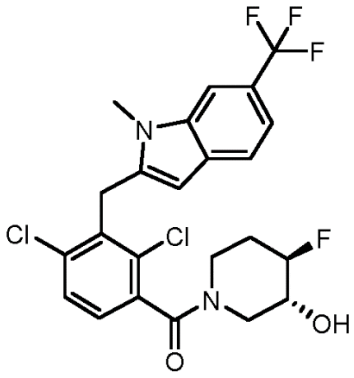
CT-9 ,



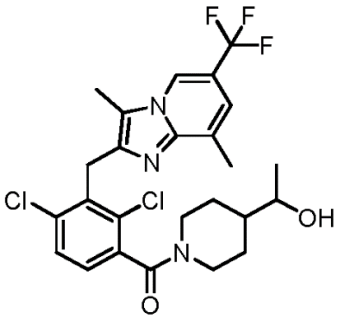
L-4 ,



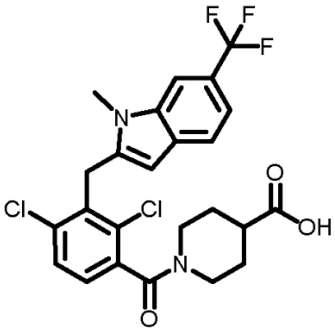
CT-10 ,



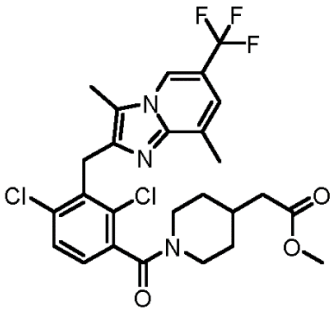
L-5 ,



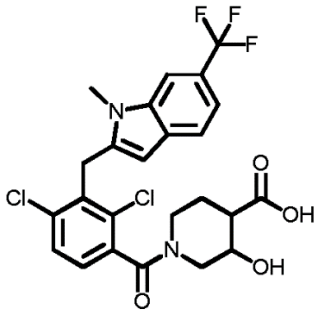
CT-11 ,



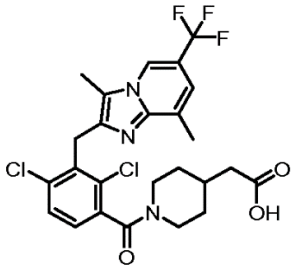
M ,



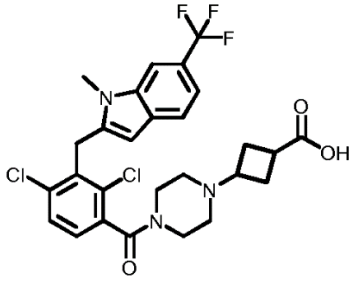
CT-12 ,



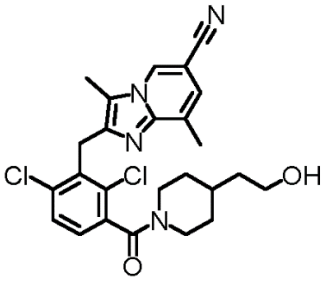
N ,



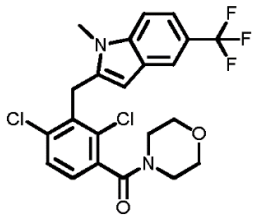
CU ,



O ,

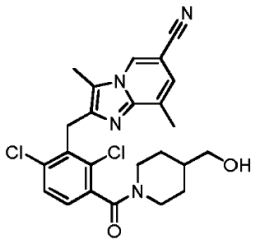


CV ,



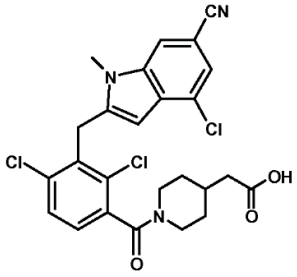
P

,



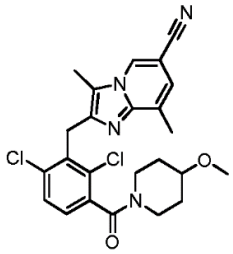
CV-1

,



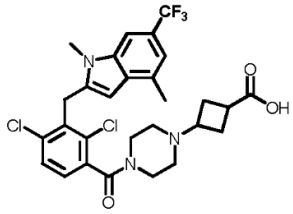
R

,



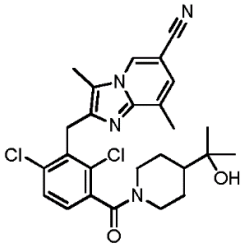
CV-2

,



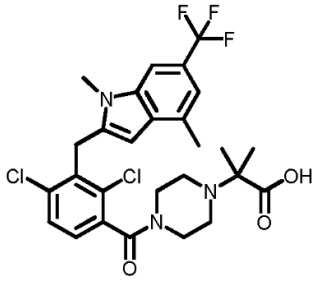
S

,



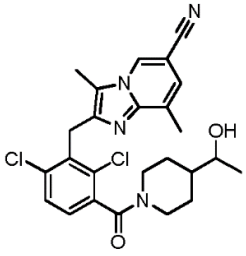
CV-3

,



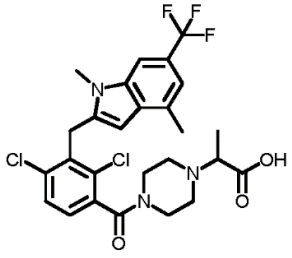
T

,



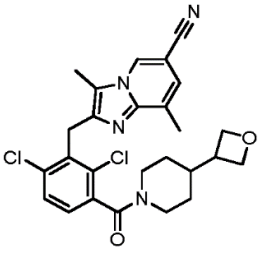
CV-4

,



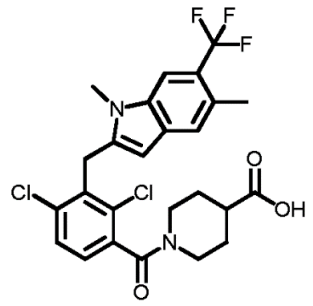
U

,

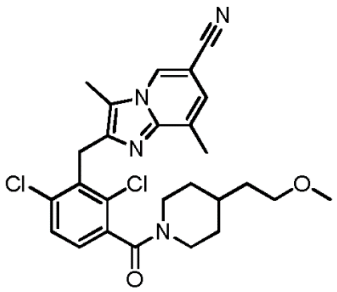


CV-5

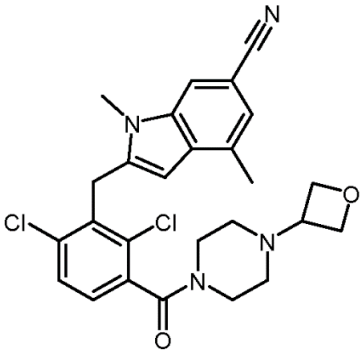
,



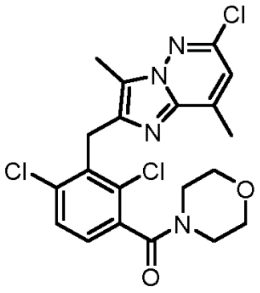
V ,



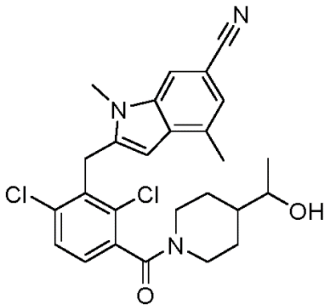
CV-6 ,



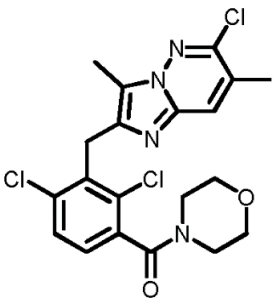
AA ,



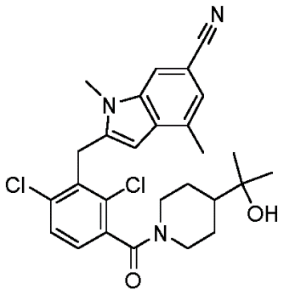
CW ,



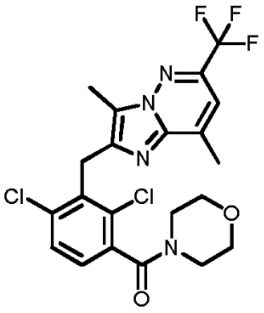
AA-1 ,



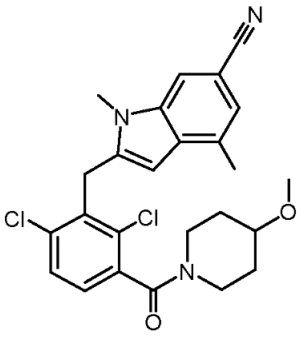
CY ,



AA-2 ,

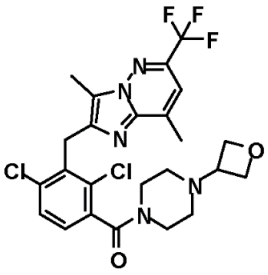


CZ ,



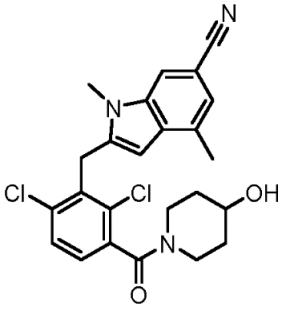
AA-3

,



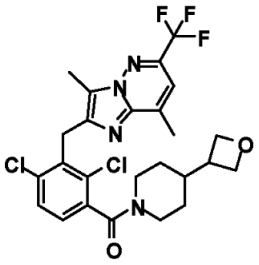
CZ-1

,



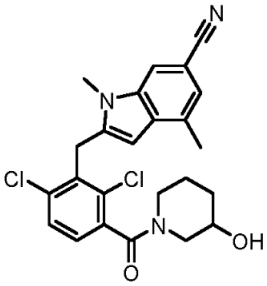
AA-4

,



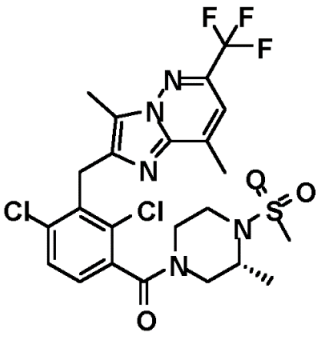
CZ-2

,



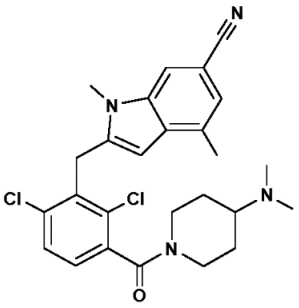
AA-5

,



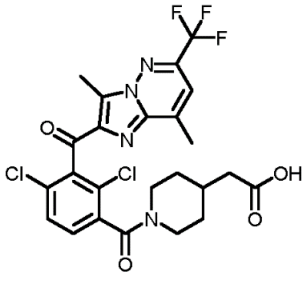
CZ-3

,



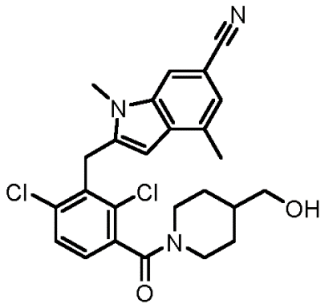
AA-6

,

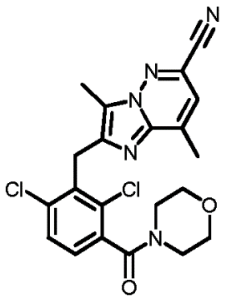


CZ-1A

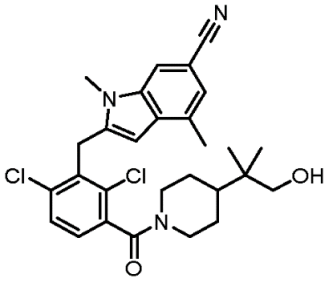
,



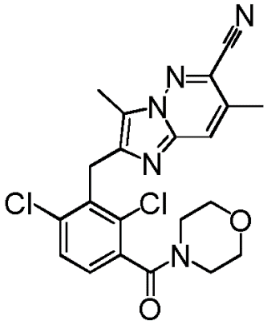
AA-7 ,



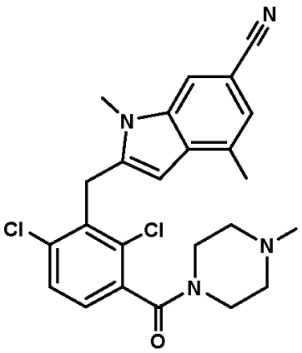
DA ,



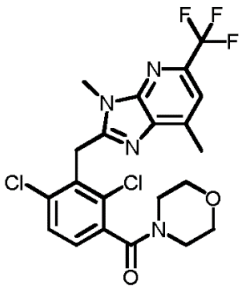
AA-8 ,



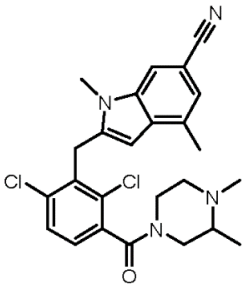
DB ,



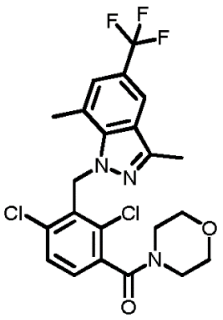
AA-9 ,



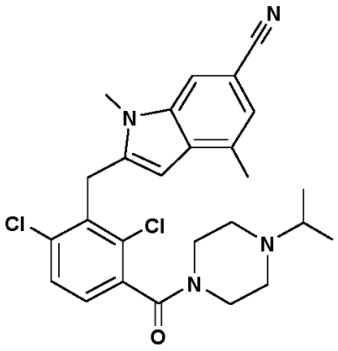
DC ,



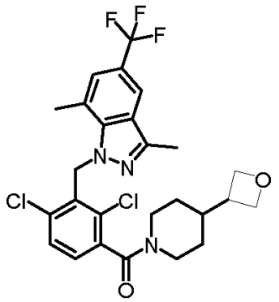
AA-10 ,



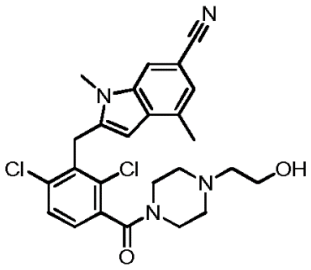
DD ,



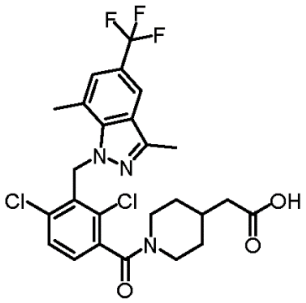
AA-11 ,



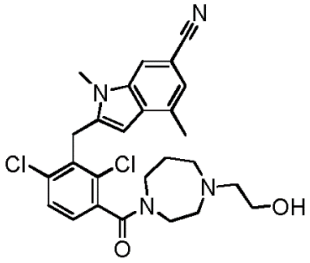
DD-1 ,



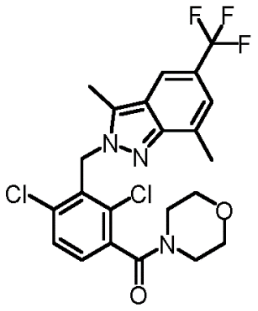
AA-12 ,



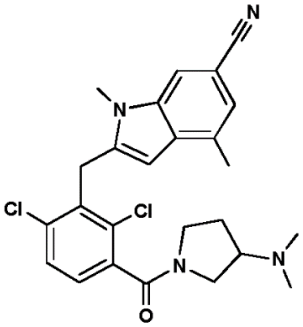
DE ,



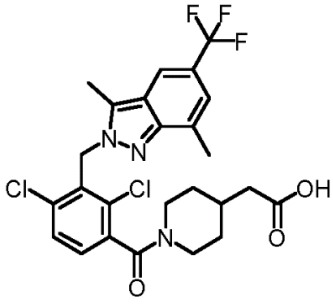
AA-13 ,



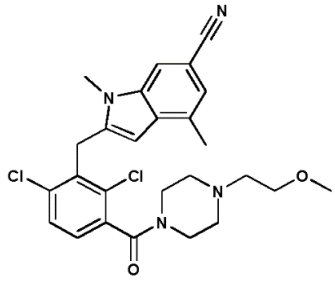
DF ,



AA-14 ,

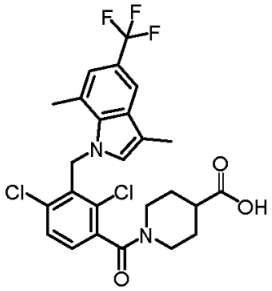


DG ,



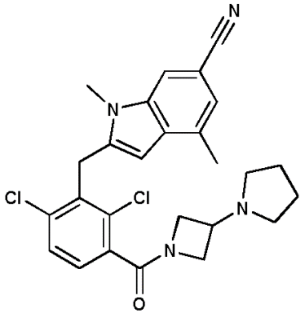
AA-15

,



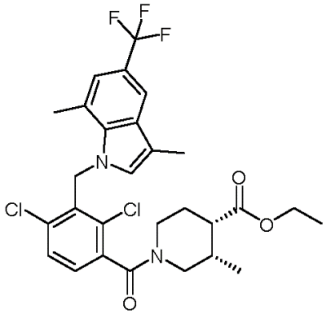
DH

,



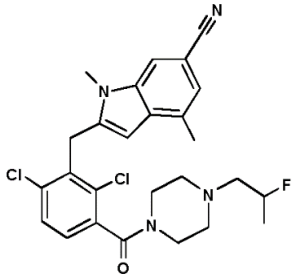
AA-16

,



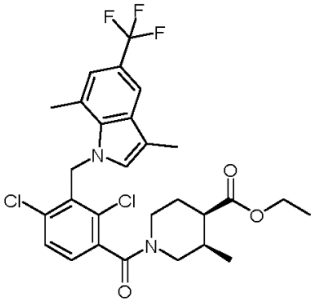
DH-1

,



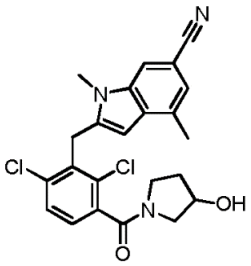
AA-17

,



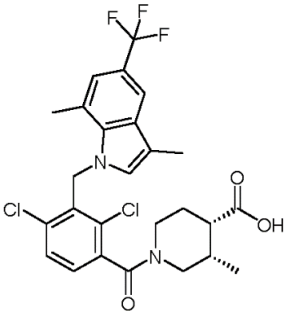
DH-2

,



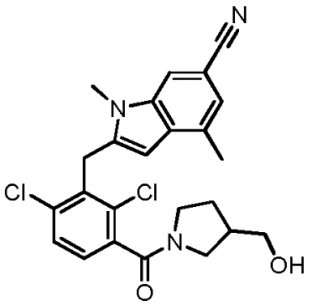
AA-18

,

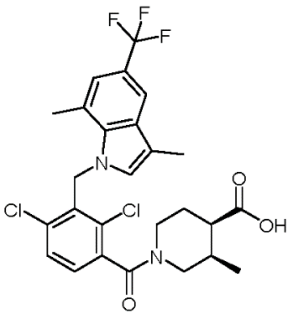


DH1-1

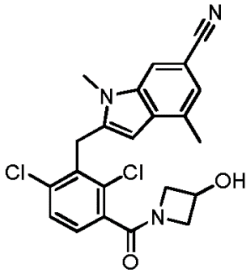
,



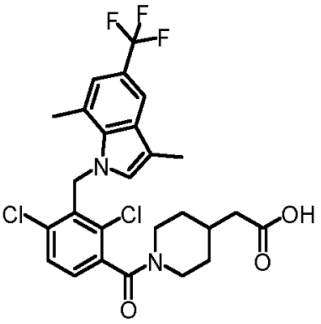
AA-19 ,



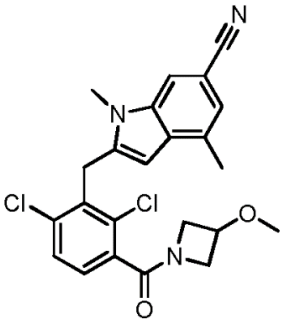
DH1-2 ,



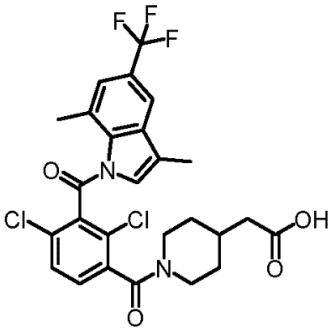
AA-20 ,



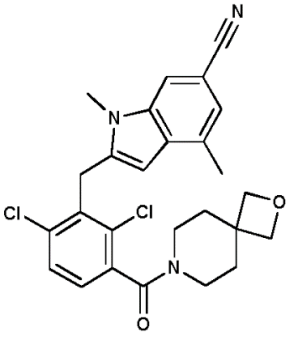
DI ,



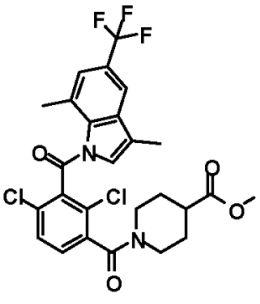
AA-21 ,



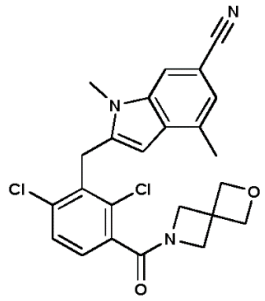
DJ ,



AA-25 ,

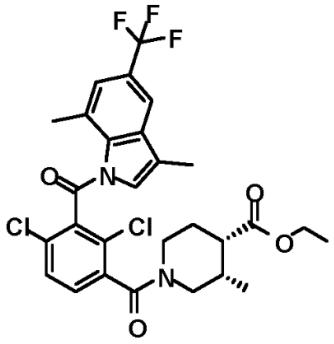


DJ-1 ,



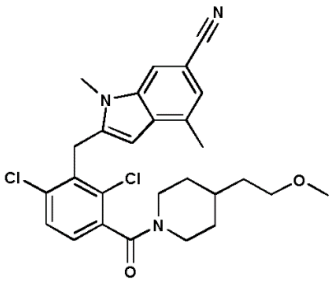
AA-26

,



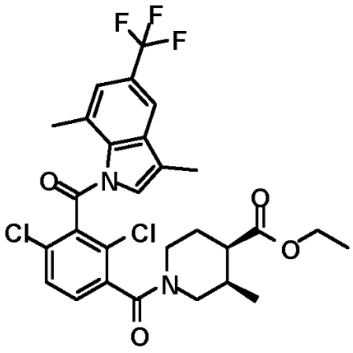
DJ-2

,



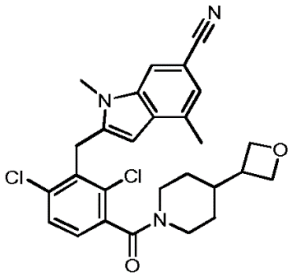
AA-27

,



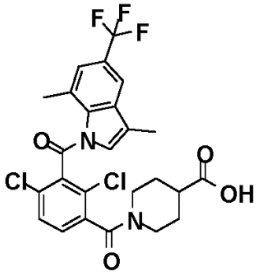
DJ-3

,



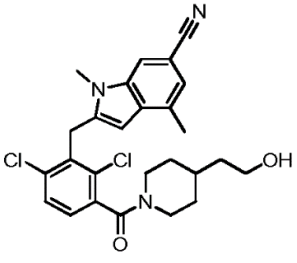
AA-28

,



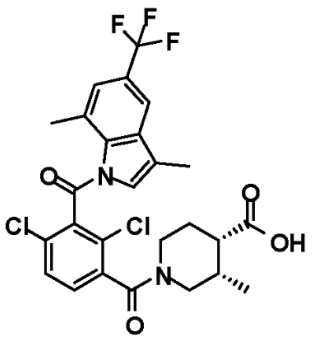
DJ1-1

,



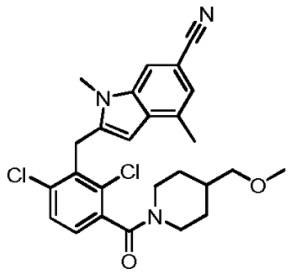
AA-29

,



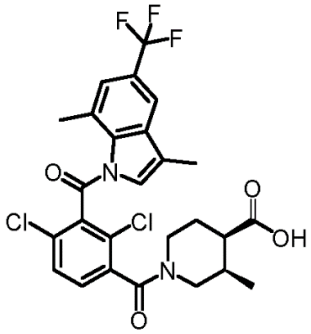
DJ1-2

,



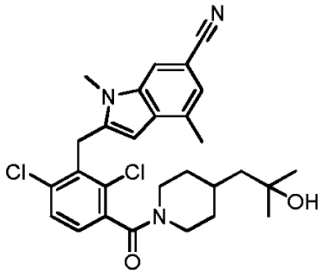
AA-30

,



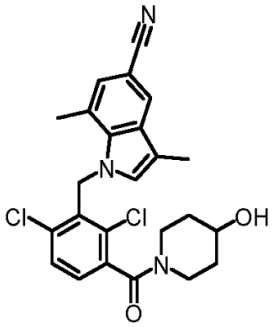
DJ1-3

,



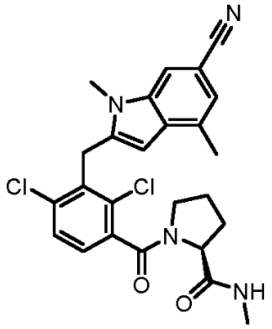
AA-31

,



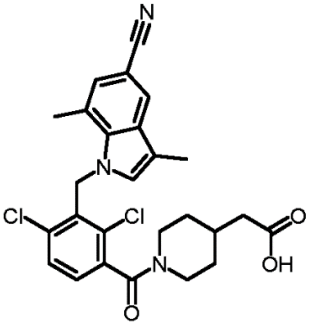
DK

,



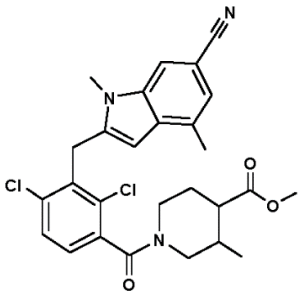
AA-32

,



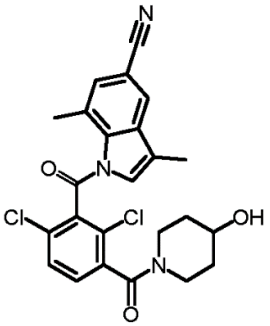
DL

,



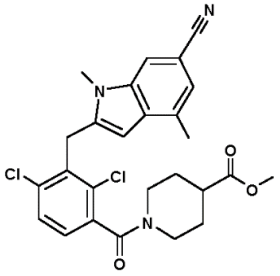
AA-33

,



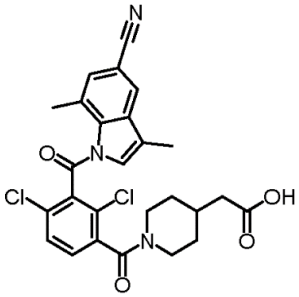
DM

,



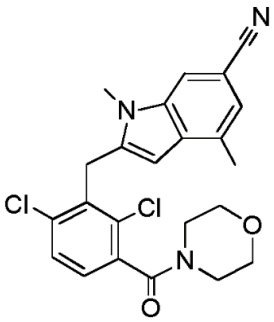
AA-34

,



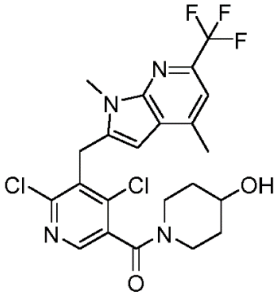
DN

,



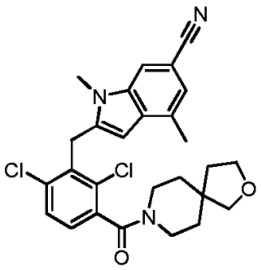
AA-35

,



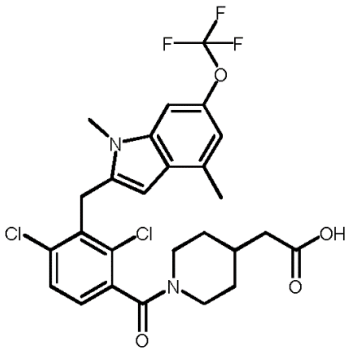
DO

,



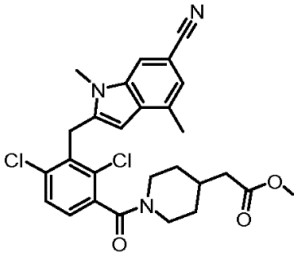
AA-36

,



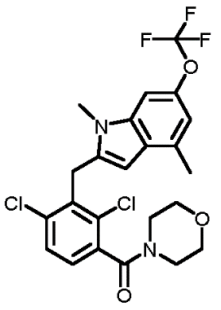
DP

,



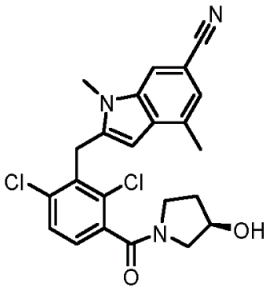
AA-38

,



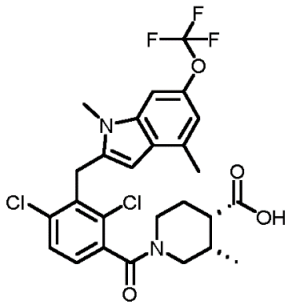
DP-1

,



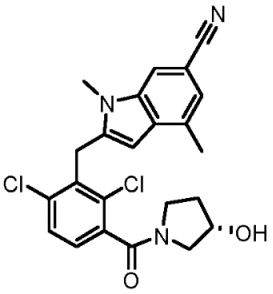
AA-39

,



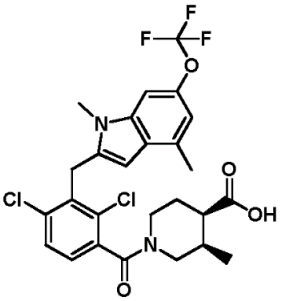
DP-2

,



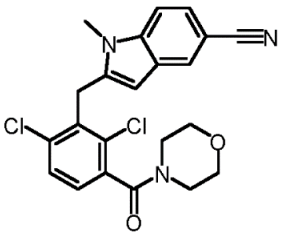
AA-40

,



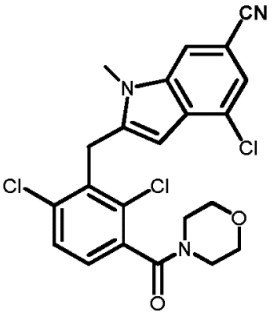
DP-3

,



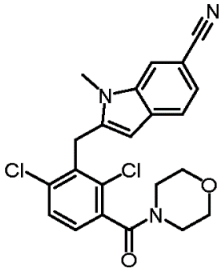
AB

,



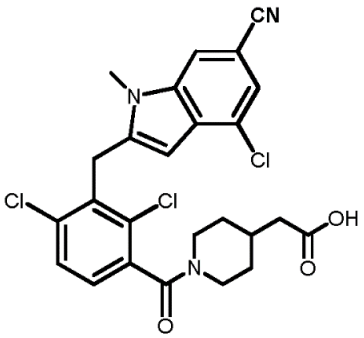
DQ

,



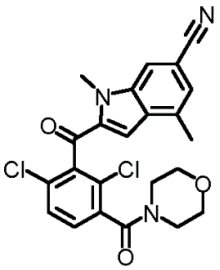
AC

,



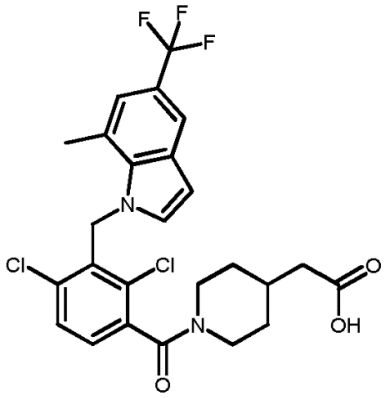
DR

,



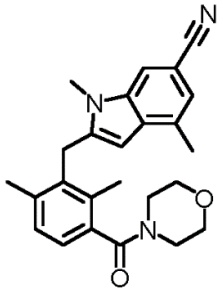
AD

,



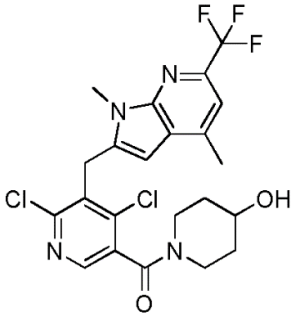
DS

,



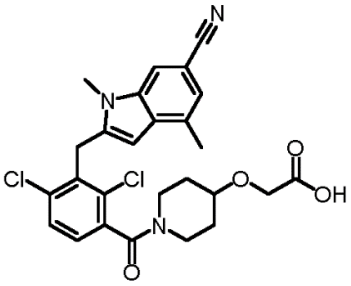
AE

,



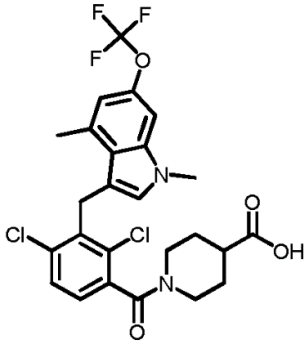
DT

,



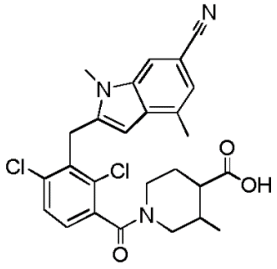
AM

,



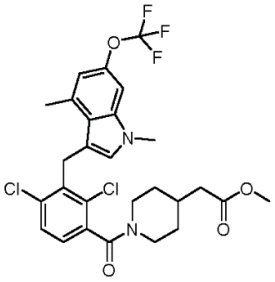
DU

,



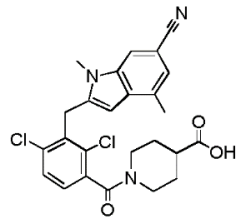
AM-1

,



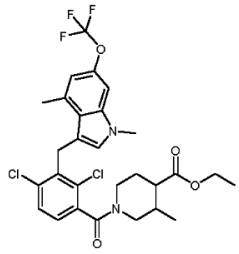
DU-1

,



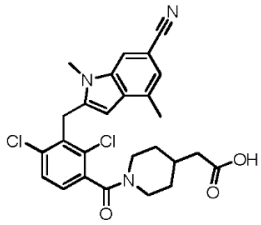
AM-2

,



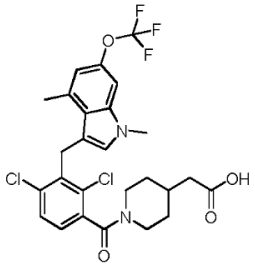
DU-2

,



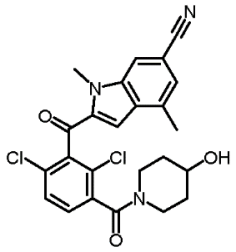
AM-3

,



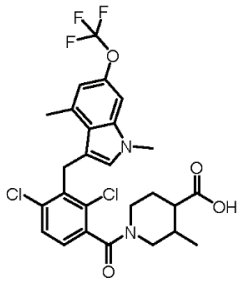
DU1-1

,



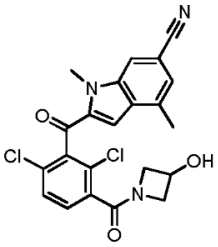
AN

,



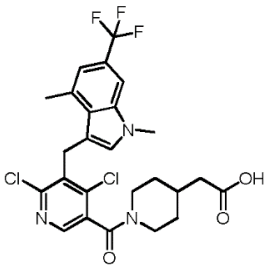
DU1-2

,



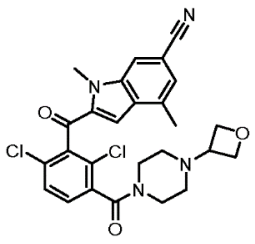
AN-1

,



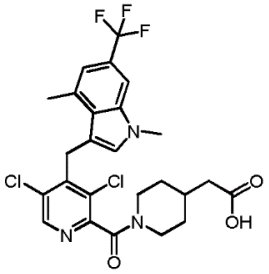
DV

,



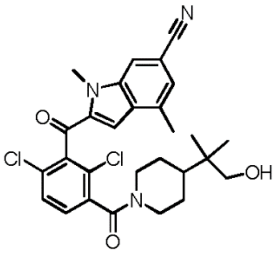
AN-2

,



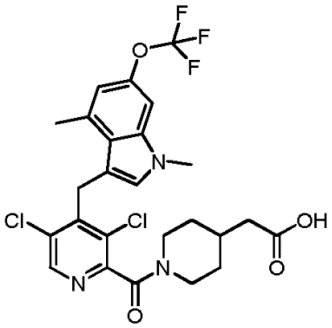
DW

,



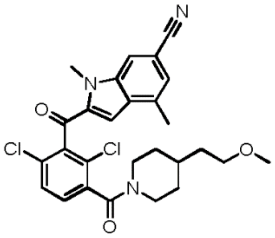
AN-3

,



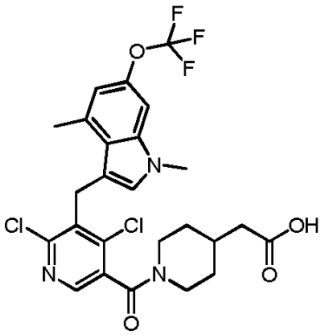
DX

,



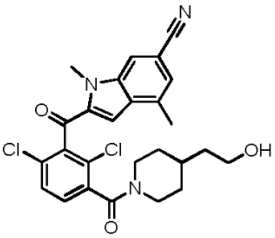
AN-4

,



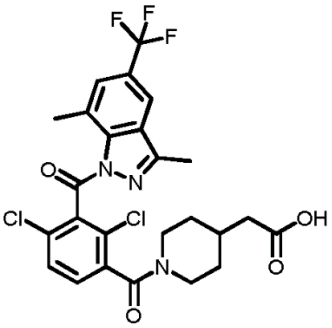
DY

,



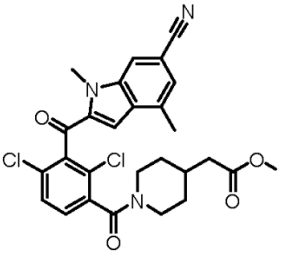
AN-5

,



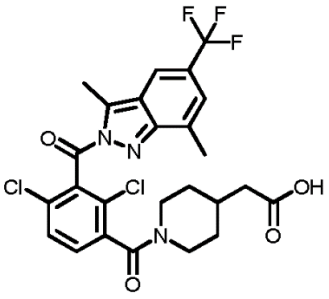
EA

,



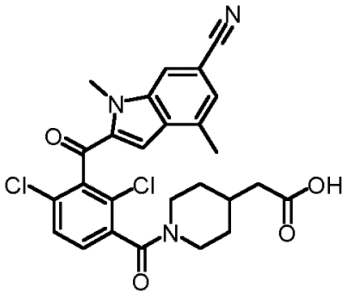
AN-6

,



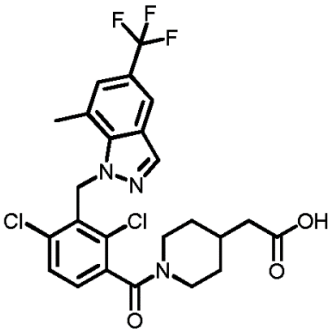
EB

,



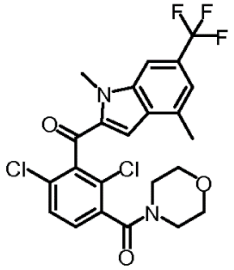
AO

,



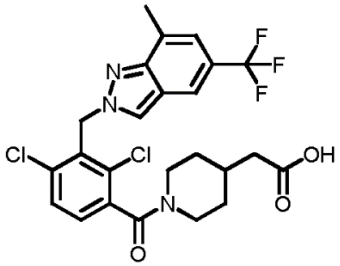
EC

,



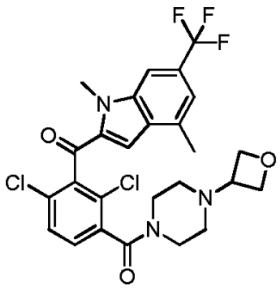
AP

,



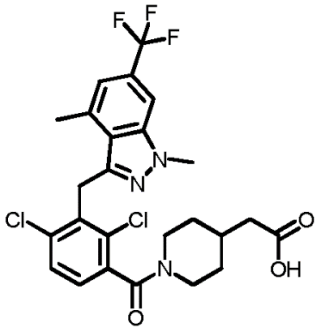
ED

,



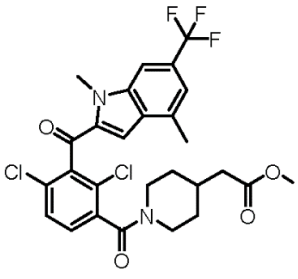
AP-1

,



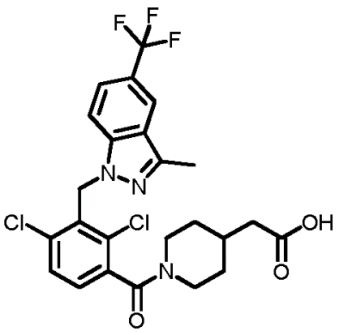
EE

,



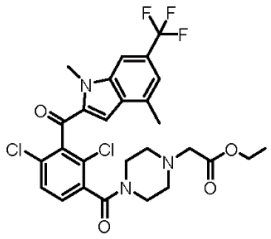
AP-2

,



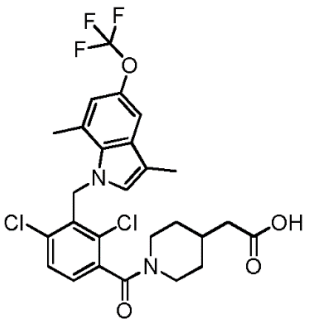
EF

,



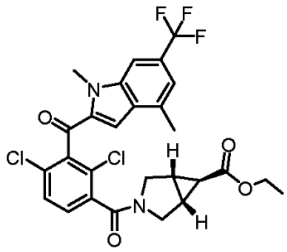
AP-3

,



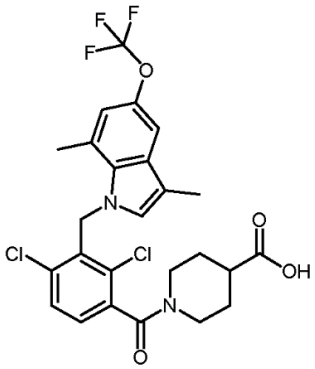
EG

,



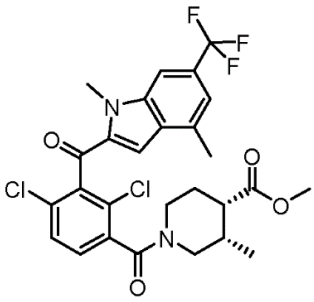
AP-4

,



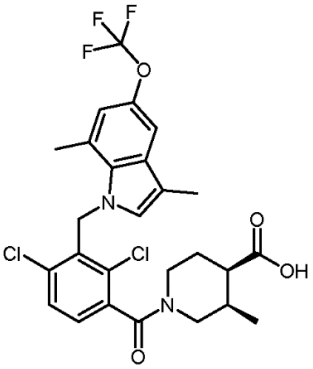
EG-1

,



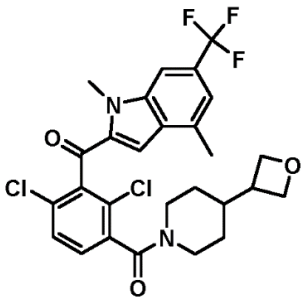
AP-5

,



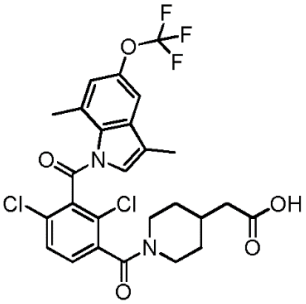
EG-2

,



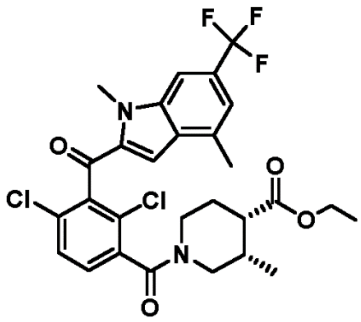
AP-6

,

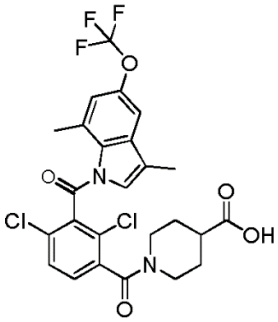


EH

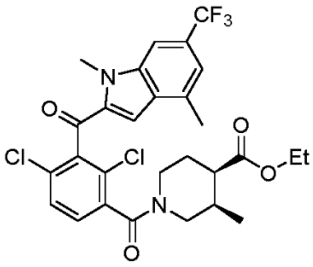
,



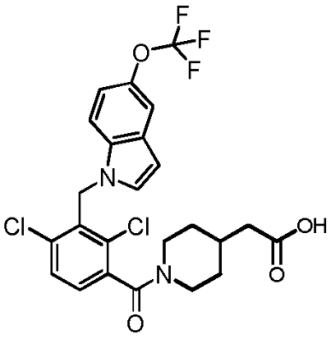
AP-7 ,



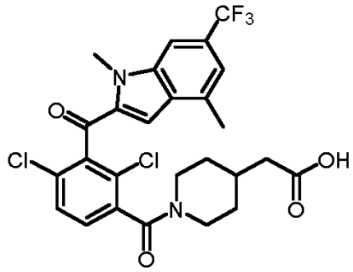
EH-1 ,



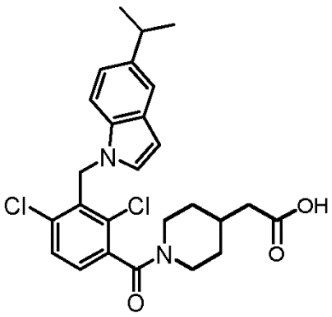
AP-8 ,



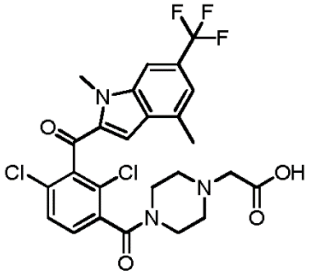
EI ,



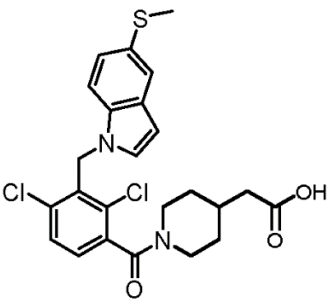
AQ ,



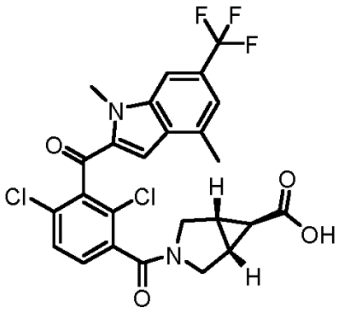
EI-1 ,



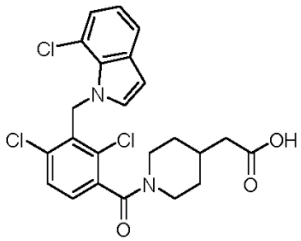
AQ-1 ,



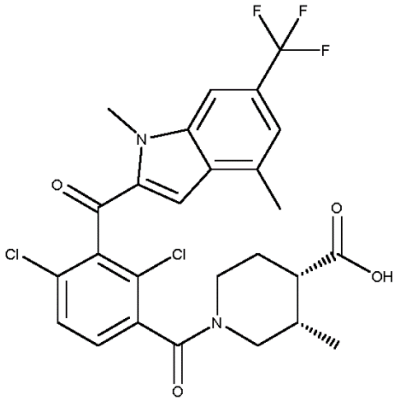
EI-2 ,



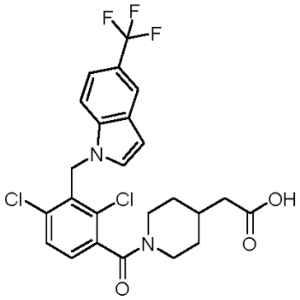
AQ-2 ,



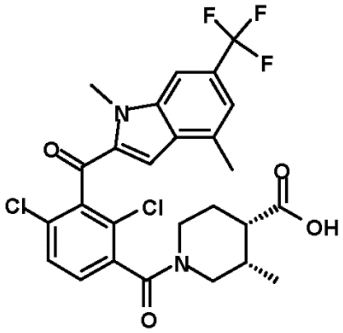
EI-3 ,



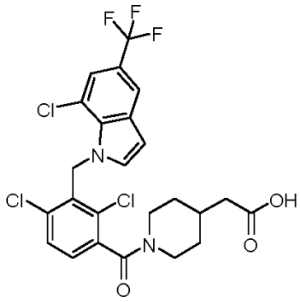
AQ-3 ,



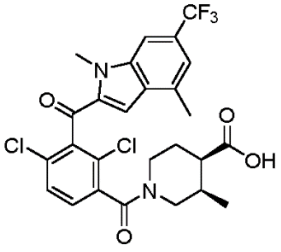
EI-4



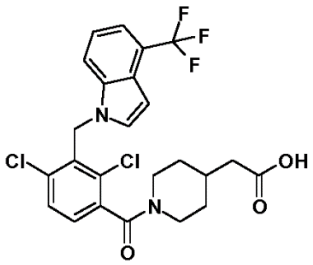
AQ-4 ,



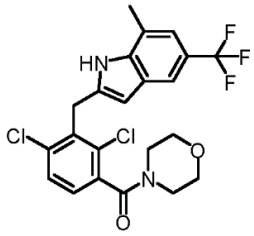
EI-5 ,



AQ-5 ,

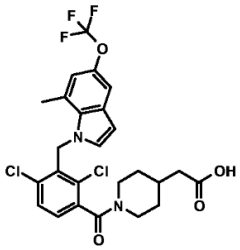


EI-7 ,



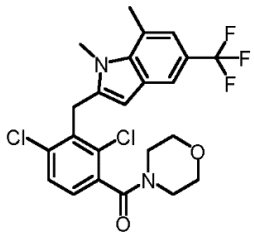
AS

,



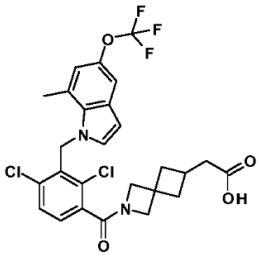
EJ

,



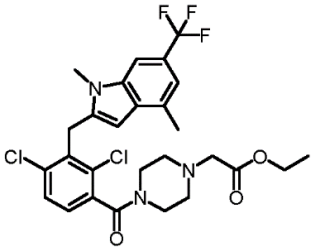
AT

,



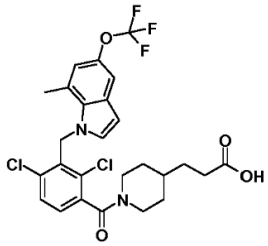
EJ-1

,



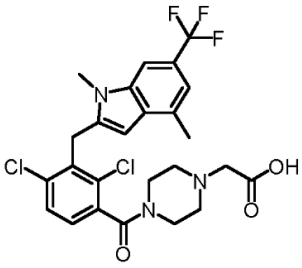
AV

,



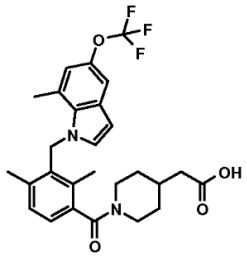
EJ-2

,



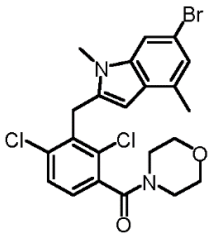
AW

,



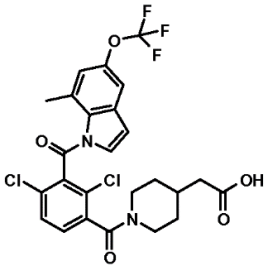
EK

,



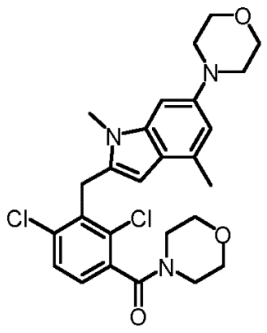
AX

,



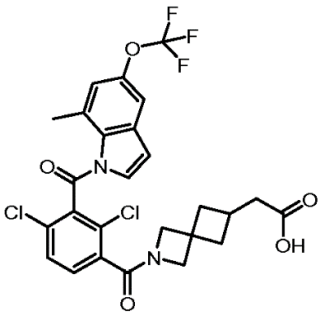
EL

,



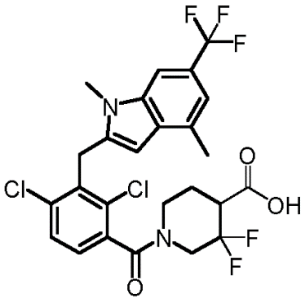
AY

,



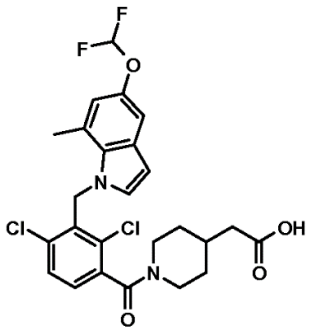
EL-1

,



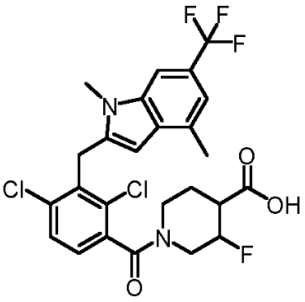
AZ

,



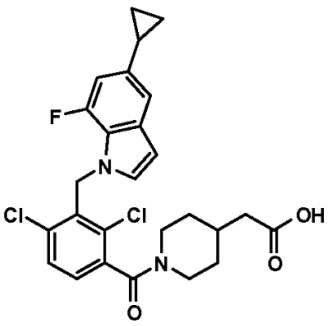
EM

,



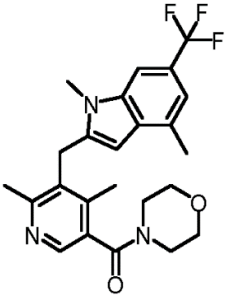
BA

,



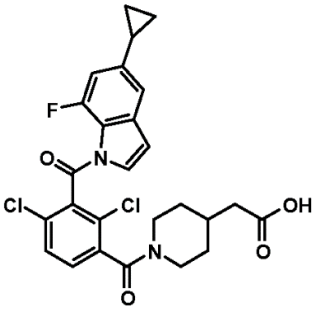
EN

,



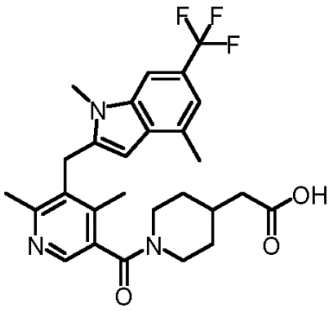
BB

,



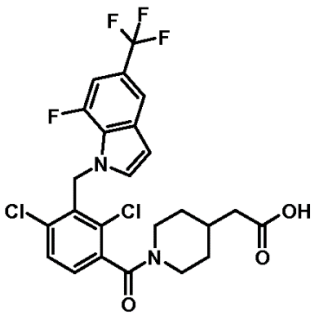
EO

,



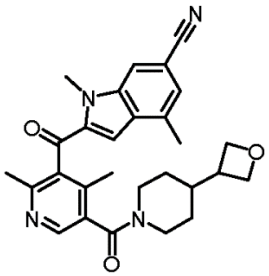
BC

,



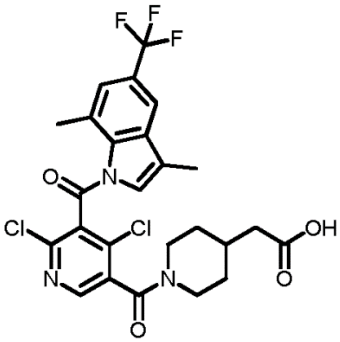
EP

,



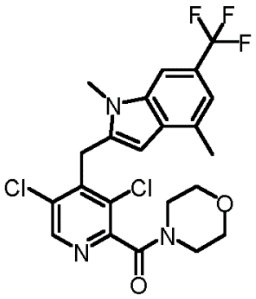
BD

,



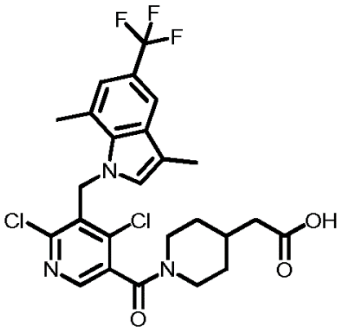
EQ

,



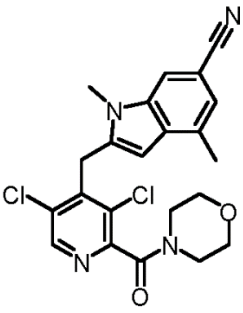
BE

,



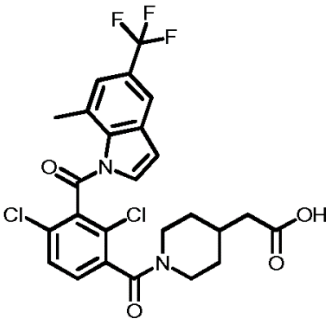
ER

,



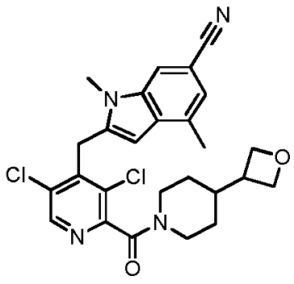
BF

,



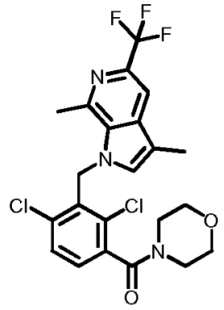
ES

,



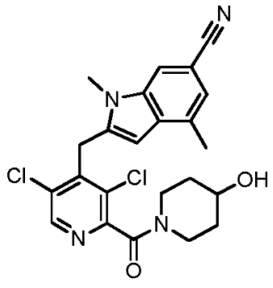
BF-1

,



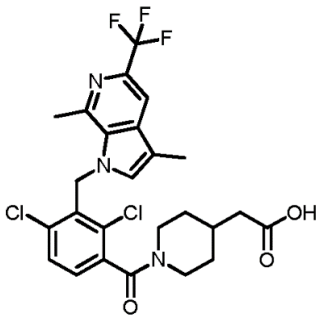
ET

,



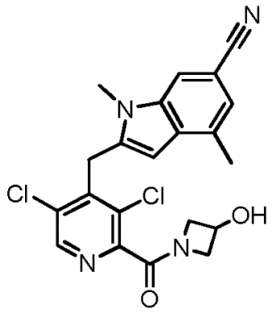
BF-2

,



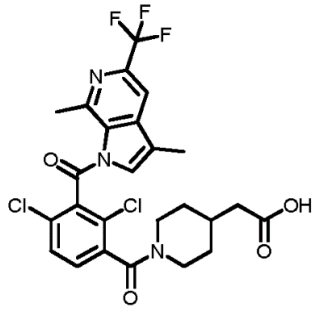
EU

,



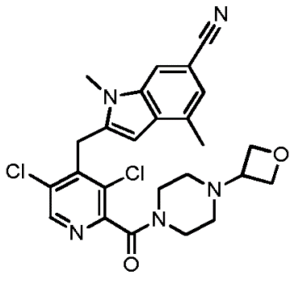
BF-3

,



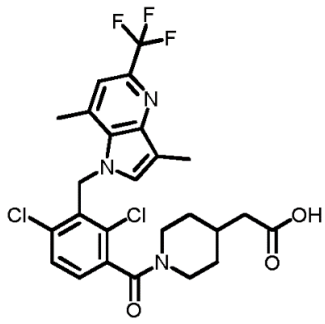
EV

,



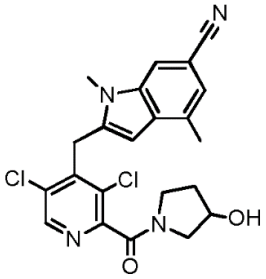
BF-4

,

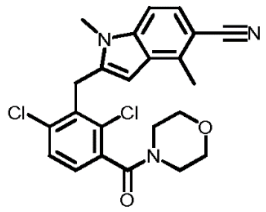


EW

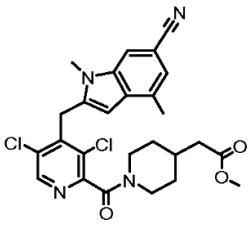
,



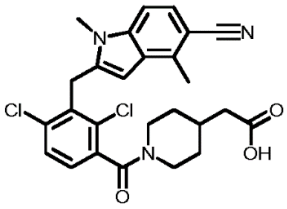
BF-5 ,



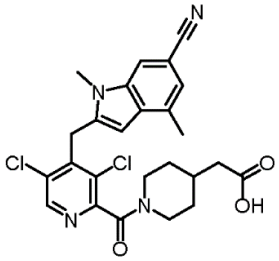
EX ,



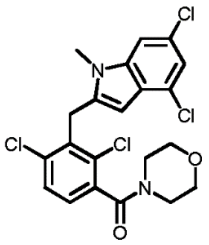
BF-6 ,



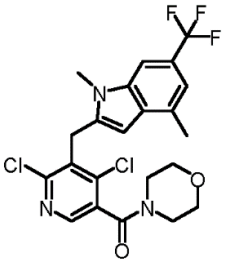
EY ,



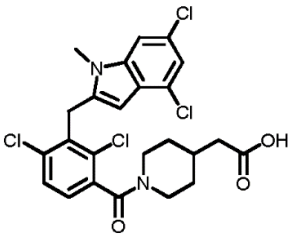
BG ,



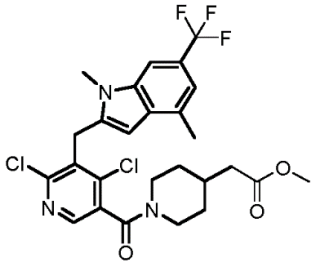
EZ ,



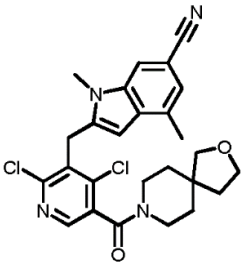
BH ,



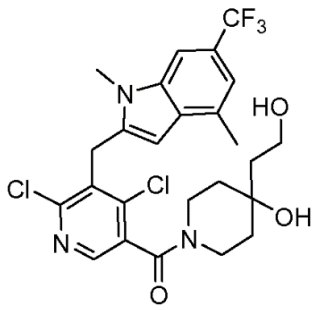
FA ,



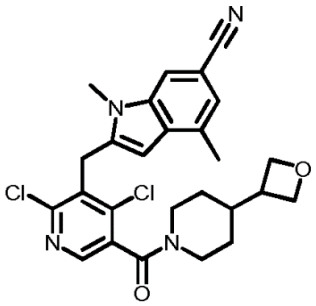
BH-1 ,



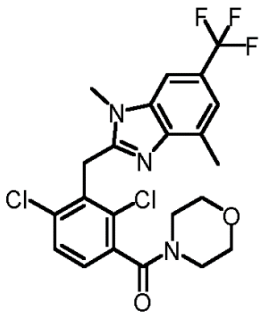
FB ,



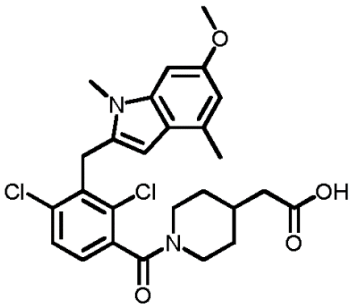
BH-2 ,



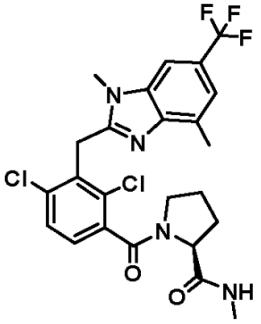
FC ,



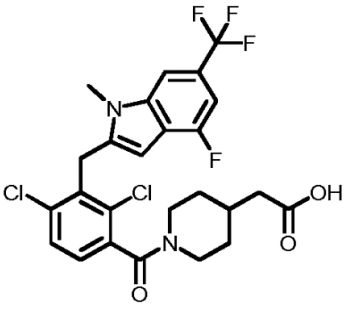
BJ ,



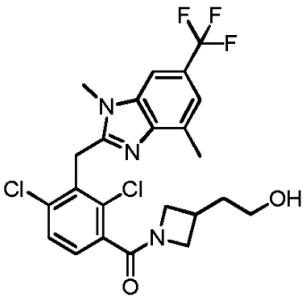
FD ,



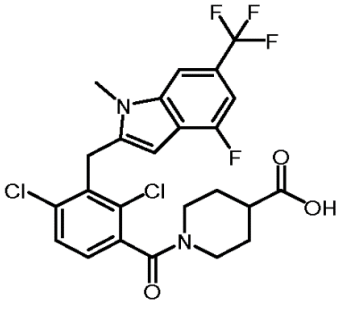
BJ-1 ,



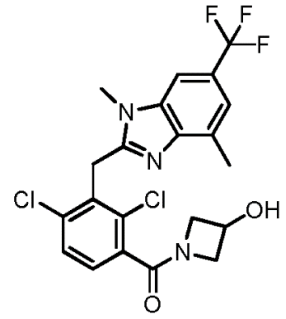
FE ,



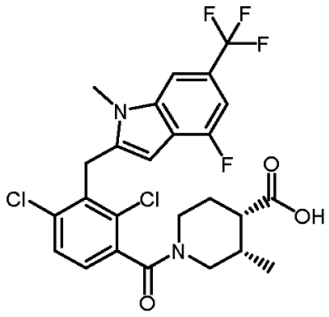
BJ-2 ,



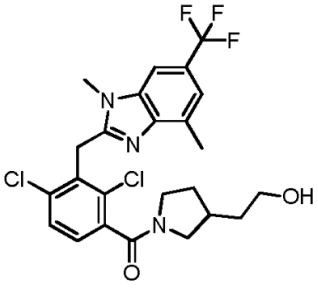
FE-2 ,



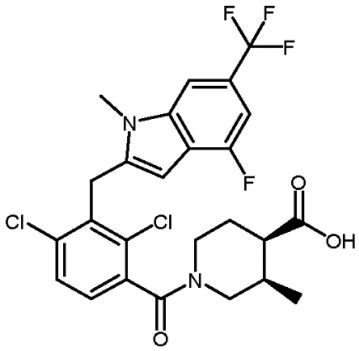
BJ-3 ,



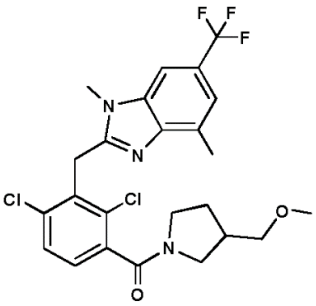
FE-3 ,



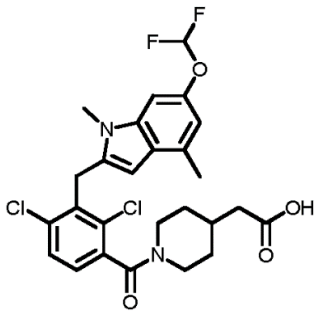
BJ-4 ,



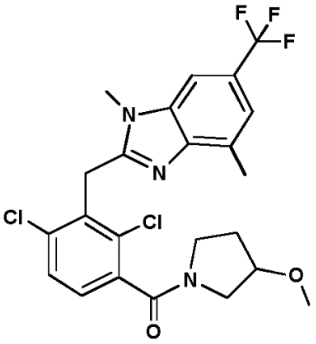
FE-4 ,



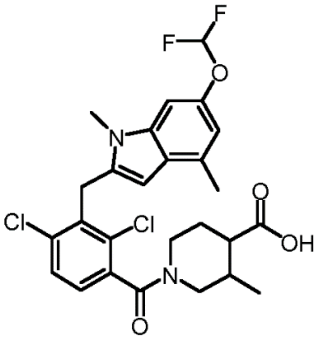
BJ-5 ,



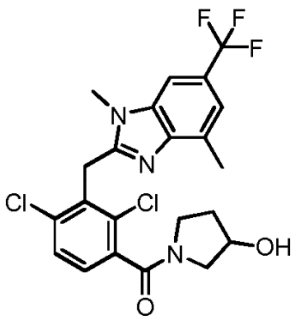
FF ,



BJ-6 ,

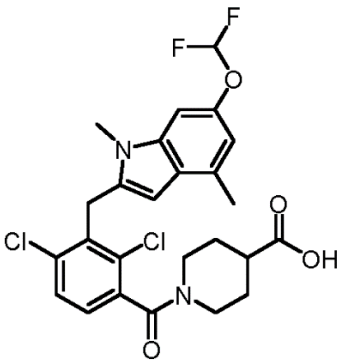


FF-1 ,



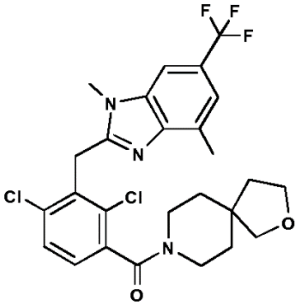
BJ-7

,



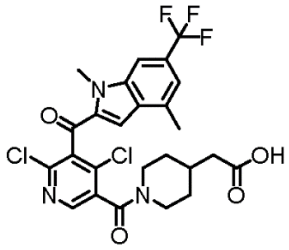
FF-2

,



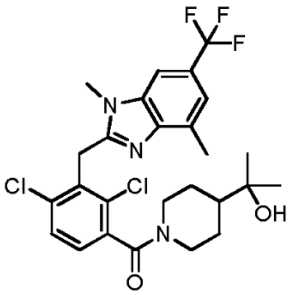
BJ-8

,



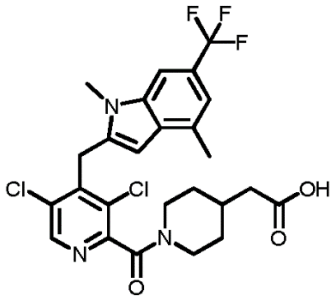
FG

,



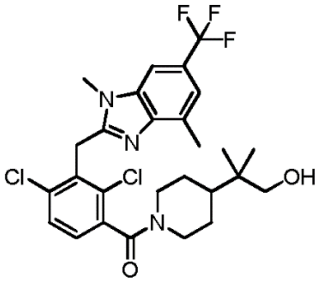
BJ-9

,



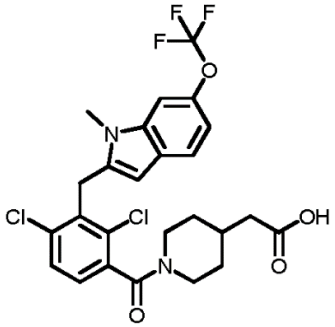
FH

,



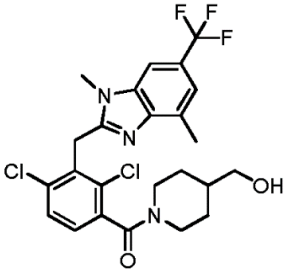
BJ-10

,



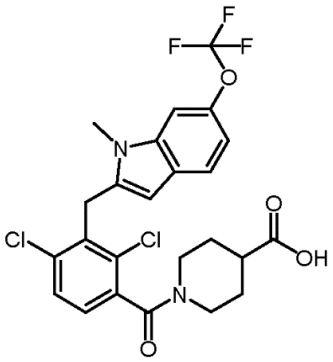
FI

,



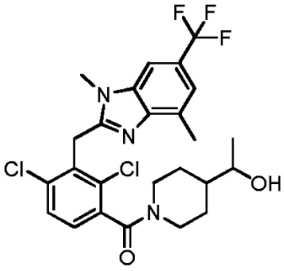
BJ-11

,



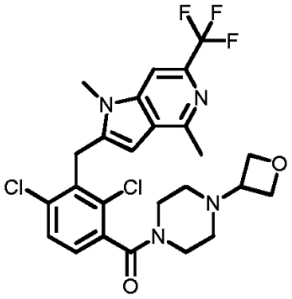
FI-1

,



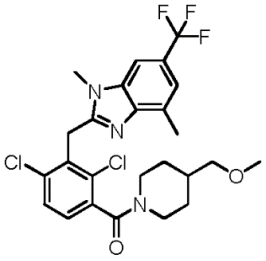
BJ-12

,



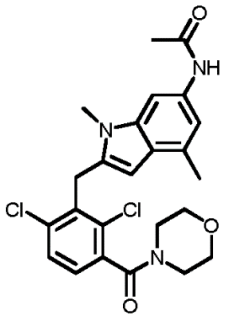
FJ

,



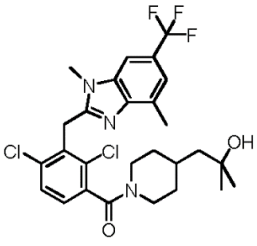
BJ-13

,



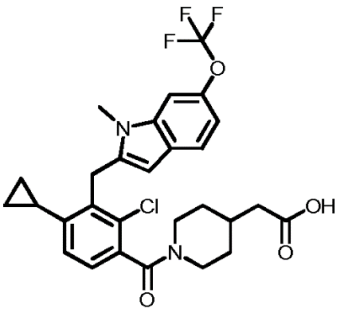
FK

,



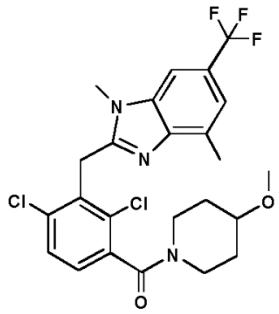
BJ-14

,

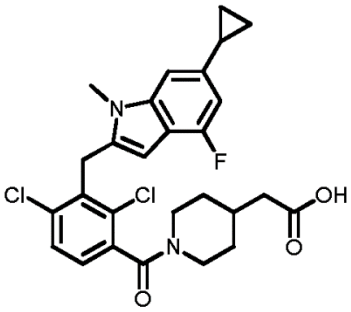


FL

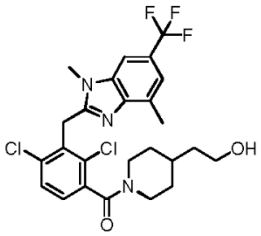
,



BJ-15 ,

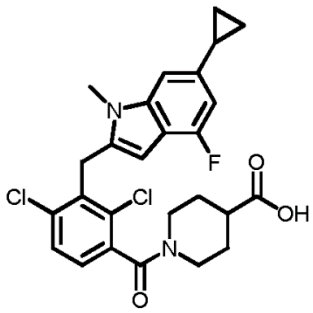


FM ,

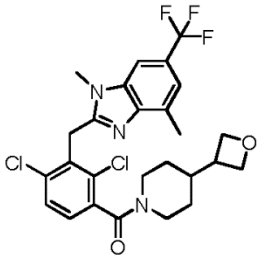


BJ-16

,

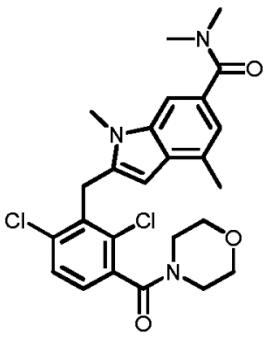


FN ,

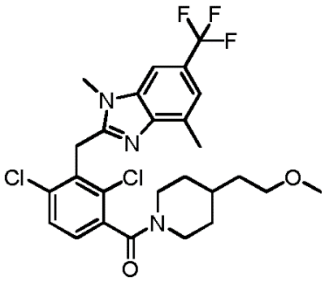


BJ-17

,

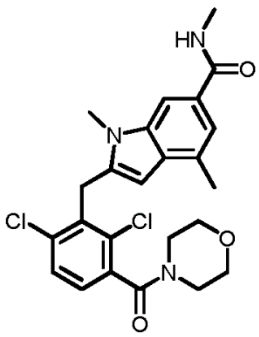


FO ,

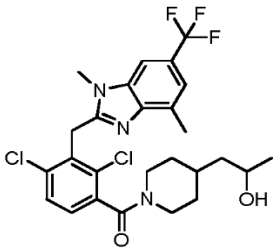


BJ-18

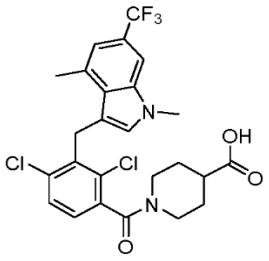
,



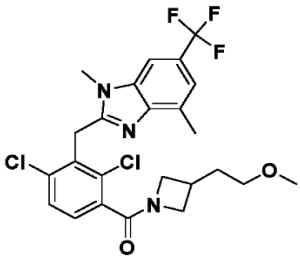
FP ,



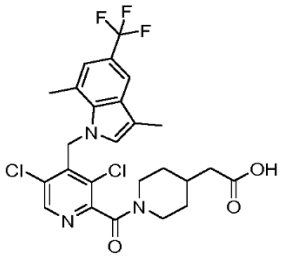
BJ-19 ,



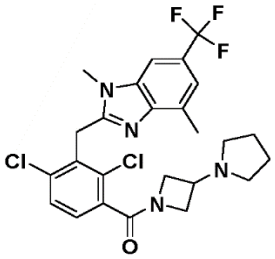
FQ ,



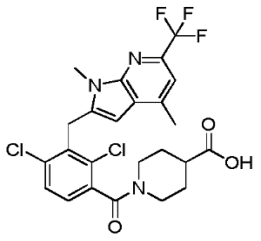
BJ-21 ,



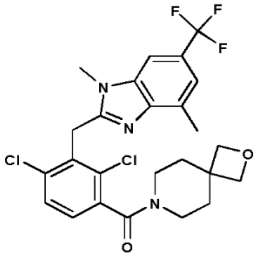
FR ,



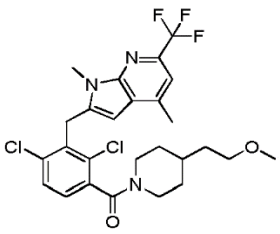
BJ-23 ,



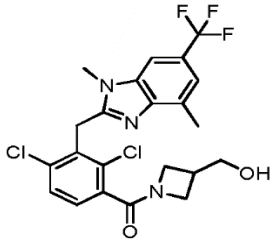
FS ,



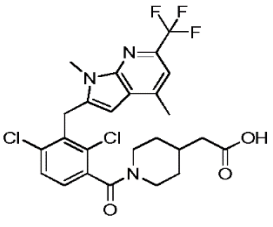
BJ-25 ,



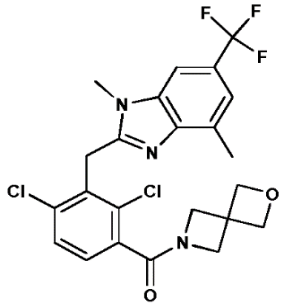
FT ,



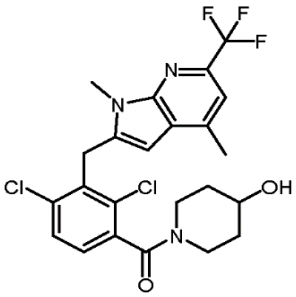
BJ-27 ,



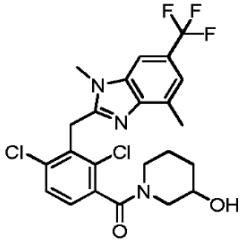
FT-1 ,



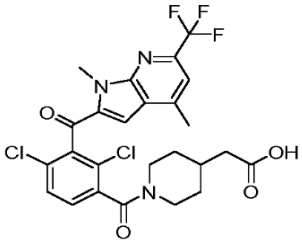
BJ-28 ,



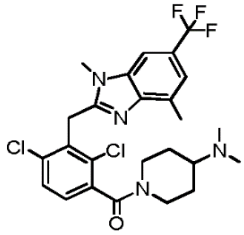
FT-3 ,



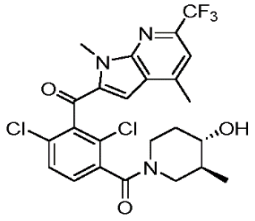
BJ-29 ,



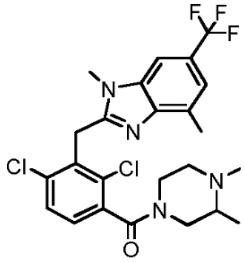
FU ,



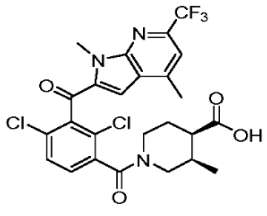
BJ-30 ,



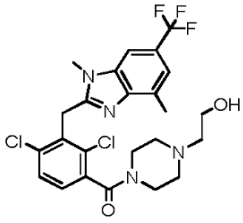
FW ,



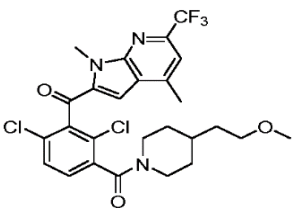
BJ-31 ,



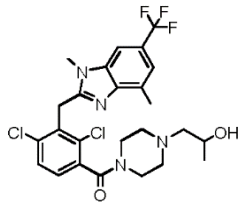
FX ,



BJ-32 ,

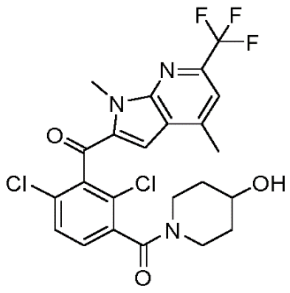


FY ,



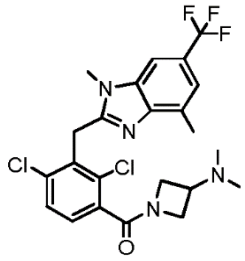
BJ-33

,



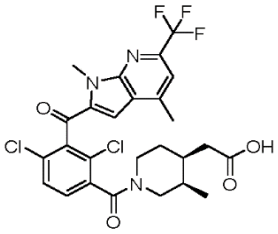
FZ

,



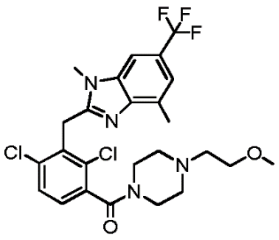
BJ-34

,



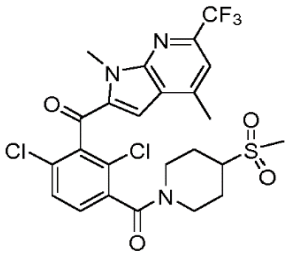
GA

,



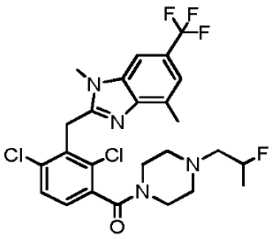
BJ-35

,



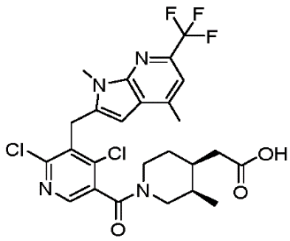
GB

,



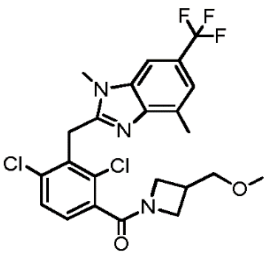
BJ-36

,



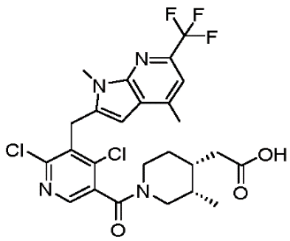
GC

,



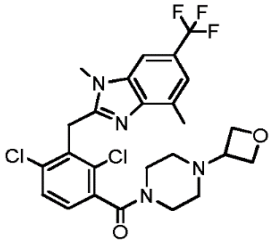
BJ-37

,

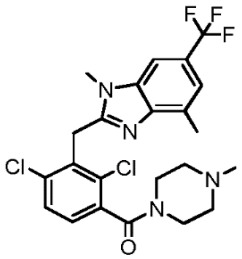


GD

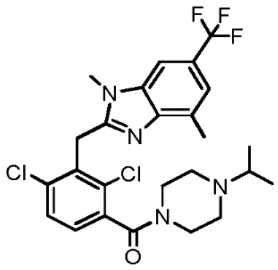
,



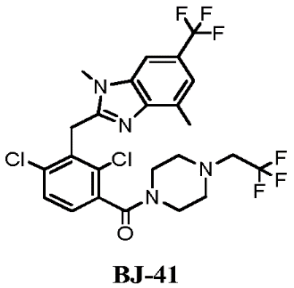
BJ-38 ,



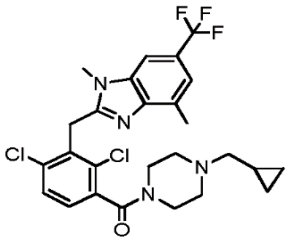
BJ-39 ,



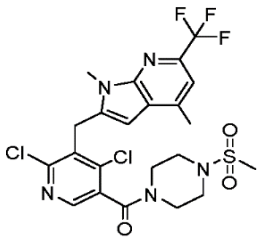
BJ-40 ,



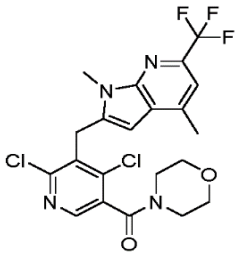
BJ-41 ,



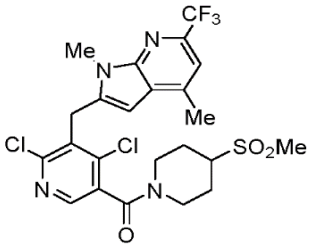
BJ-42 ,



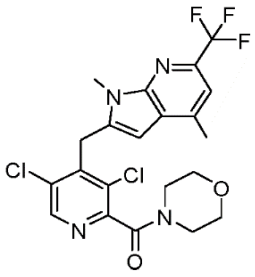
GE ,



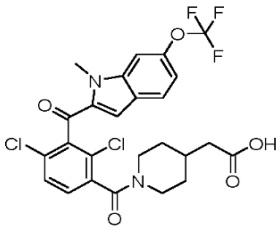
GF ,



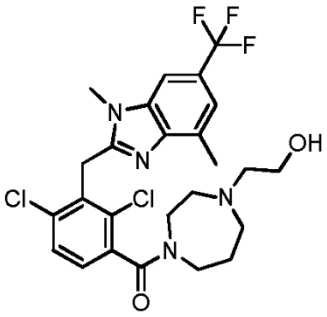
GG ,



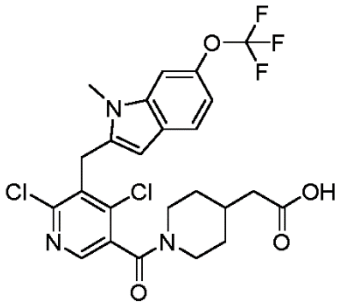
GH ,



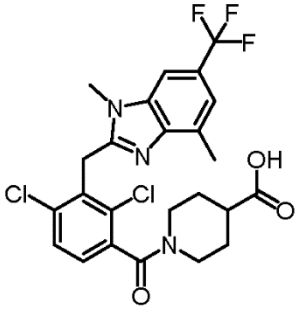
GI ,



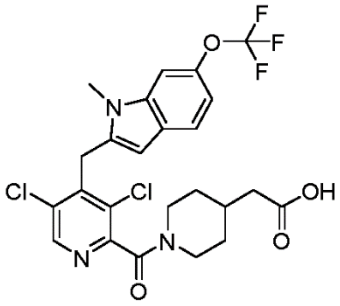
BJ-43 ,



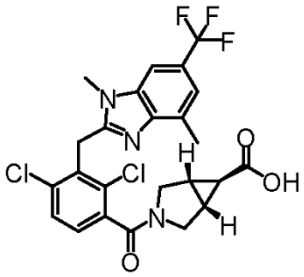
GJ ,



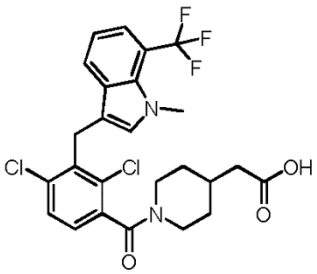
BK ,



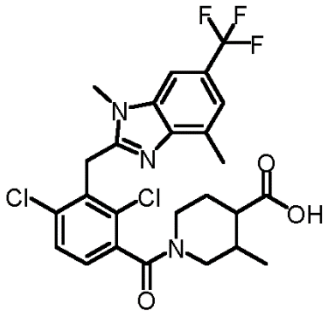
GK ,



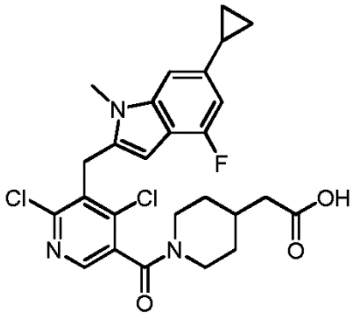
BL ,



GL ,



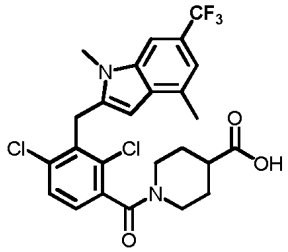
BM ,



GN ,

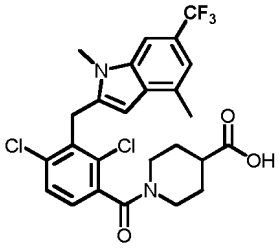
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto es:



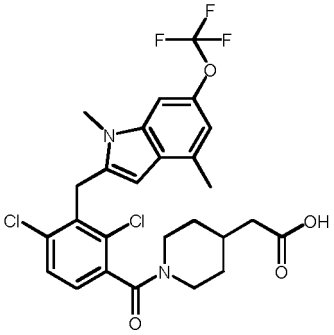
B.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de:



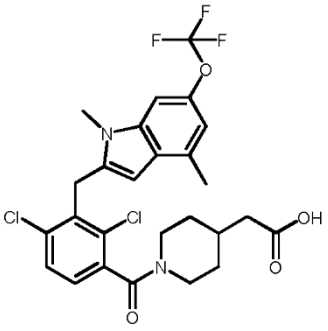
B.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto es:



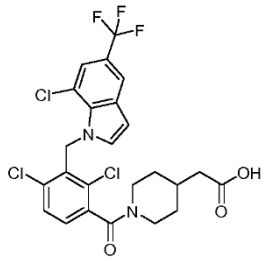
DP.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12



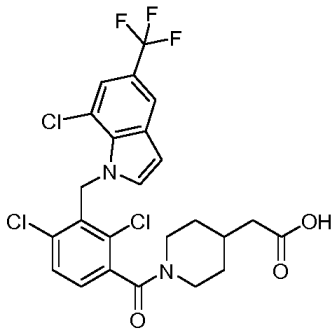
DP.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto es:



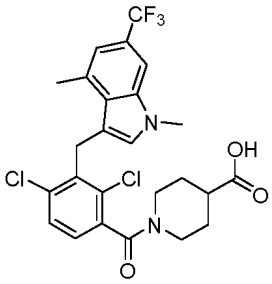
EI-5.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de:



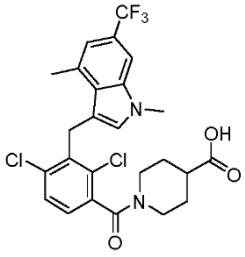
EI-5.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto es:



FQ.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de:



FQ.

21. Una composición farmacéutica que comprende:
(i) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(ii) un compuesto de la reivindicación 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
(iii) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 13, 15, 17 o 19, o
(iv) una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14, 16, 18 o 20,
y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.