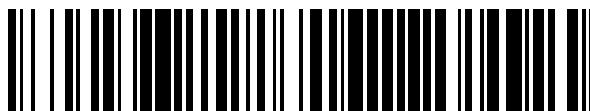


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 177**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/18</b>	(2006.01)	<b>C07F 9/09</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>C07F 9/40</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4196</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/EP2013/075776**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086964**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13802038 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 2928864**

54 Título: **Derivados nuevos de indol para el tratamiento del cáncer, infecciones virales y enfermedades pulmonares**

30 Prioridad:

**07.12.2012 EP 12306536**  
**07.12.2012 US 201261734451 P**  
**01.03.2013 EP 13157372**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.07.2020**

73 Titular/es:

**BIOKINESIS (50.0%)**  
**5 rue de la Baume**  
**75008 Paris, FR y**  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BOUGERET, CÉCILE;**  
**GUILLOU, CATHERINE;**  
**ROULEAU, JULIEN;**  
**RIVOLLIER, JULIE y**  
**CARNIATO, DENIS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 776 177 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados nuevos de indol para el tratamiento del cáncer, infecciones virales y enfermedades pulmonares

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a derivados de indoles y a su aplicación como agentes terapéuticos, y en particular para tratar el cáncer.

**Antecedentes de la invención**

10 La división celular es un proceso sumamente dinámico, que depende de la interacción adecuada de los microtúbulos (MTs) del huso mitótico con los cromosomas durante la mitosis. Debido a la naturaleza dinámica de la mitosis, las proteínas implicadas en el proceso son objetivos prioritarios para el desarrollo de inhibidores que se puedan usar como agentes antimitóticos con un valor quimioterápico potencial.

En la actualidad, muchos fármacos antineoplásicos usados en la quimioterapia del cáncer son agentes antimitóticos, tales como los taxanos (Paclitaxel, Docetaxel) que seleccionan como objetivo la tubulina, el componente básico de la polimerización de los microtúbulos mitóticos y/o alcaloides de la vinca, tales como vinorelbina o vinblastina.

15 Otros fármacos antineoplásicos son agentes alquilantes, tales como cis-platino, agentes intercalantes del ADN, tales como doxorrubicina, inhibidores de las Topoisomerasas I o II, tales como, respectivamente, camptotecina y etopósido, y antimetabolitos del ARN/ADN, tales como 5-fluorouracilo.

Además de los inhibidores que se dirigen al ensamblaje/dinámica de los MTs y los inhibidores que seleccionan como objetivo las cinasas mitóticas, ha surgido una clase nueva de objetivos, la de las proteínas motoras basadas en cinesinas.

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

25 Varios miembros de la superfamilia de cinesinas, por tanto, desempeñan papeles clave en la mitosis, y algunos de ellos, tales como MKlp2 (también conocido como KIF20A/RAB6KIFL/Rab-cinesina-6, número de proteína NP\_005724), son esenciales para la citocinesis, y más en particular para la implementación del surco de segmentación y la formación de la zona media del huso. La citocinesis marca la etapa final de la mitosis y del ciclo celular, que conduce a la producción de dos células hijas dotadas de un grupo completo de cromosomas y orgánulos citoplasmáticos.

30 Se cree que muchas etapas de la citocinesis, desde la formación del surco de segmentación y de la zona media del huso, hasta el transporte de proteínas hacia el plano de división celular, así como la profundización del surco, dependen de la función de diferentes miembros de la superfamilia de cinesinas, que incluyen la proteína similar a cinesina mitótica 1 (MKlp1) y 2 (MKlp2), fosfoproteína de fase M 1 (MPP1), KIF4A humano (y su homólogo muy cercano, con un 99% de identidad, KIF4B, ambos de la familia de cinesina 4) y KIF14. Otra proteína es Eg5 (también conocida como KSP), que controla el movimiento de los microtúbulos *in vitro*.

35 Ya se han informado o descrito inhibidores de cinesinas (R. Sakowicz et al., Science 280, 292-295 (1998)), en particular en los documentos US 6.489.134 y US 6.890.933, pero tales inhibidores no muestran una eficacia potencial hacia MKlp2.

40 Se ha demostrado que MKlp2 es esencial para la profundización del surco de segmentación normal y la citocinesis. La reducción de MKlp2 mediante siARN conduce a células binucleadas (K Taniuchi et al., Cancer Research 65, 105-112 (2005)). MKlp2 también se ha identificado como una proteína asociada al citoesqueleto esencial para la estabilidad lisosómica y la supervivencia de las células cancerosas humanas (L. Groth-Pedersen et al., PLoS One. 7(10), e45381 (2012)). Por lo tanto, puede constituir un nuevo objetivo para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer o las enfermedades asociadas a un crecimiento celular descontrolado y/o anormal.

45 En la actualidad, existe una carencia de inhibidores potentes para este miembro de la familia de cinesinas que se puedan usar como agentes antineoplásicos y para los que la especificidad de la actividad anti-MKlp2 pueda ser suficiente para prevenir una toxicidad inespecífica.

50 También se ha informado del uso de inhibidores de cinesinas en el tratamiento de la infección por HIV en la solicitud de patente EP 2 455 456. Además, también se usan inhibidores de cinesinas mitóticas para tratar enfermedades pulmonares, en particular la hipertensión arterial pulmonar, tal como se describe en la solicitud de patente WO 2012/009097.

Los inventores han demostrado que algunos derivados de indol son inhibidores selectivos de MKlp2 en la publicación de S. Tcherniuk et al. (Angew. Chem. Int. 49, 8228-8231 (2010)) y en la solicitud de patente WO 2010/150211. Sin

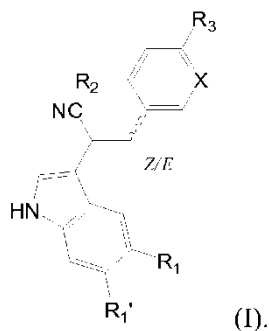
embargo, todavía son muy útiles y necesarios inhibidores alternativos o mejorados. Se puede usar especialmente una nueva generación de inhibidores de la citocinesis para el tratamiento del cáncer.

**Compendio de la invención**

La materia de la presente invención es tal como se define en las reivindicaciones 1-18.

**5 Descripción detallada de la invención**

Los inventores identificaron una clase nueva de derivados de indoles de fórmula (I):



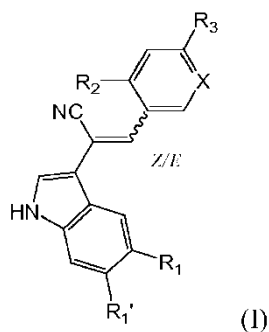
10 Esta clase nueva de compuestos presenta interés terapéutico, en particular como inhibidores eficaces de MKlp2, y, por lo tanto, se puede usar como fármaco, por ejemplo para tratar el cáncer, infecciones virales, enfermedades pulmonares o patologías asociadas con la desregulación de MKlp2 o su ruta.

Los inventores, sorprendentemente, descubrieron que los compuestos sustituidos tanto en R<sub>1</sub> como en R<sub>2</sub> conducen a una mayor inhibición de MKlp2 en comparación con los compuestos descritos en la solicitud de patente WO 2010/150211.

15 En particular, se observa sorprendentemente un mejor perfil de inhibición de MKlp2 con los compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> o R<sub>1</sub>' representan un halógeno mientras el sustituyente R<sub>2</sub> esté presente y sea diferente de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Por lo tanto, la materia de la presente invención es tal como se define en las reivindicaciones 1-18.

La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula (I):



20 en la que:

- X representa un átomo de nitrógeno, una unidad C-CN o una unidad N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>, preferiblemente un átomo de nitrógeno o una unidad C-CN;
  - R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' son tales que uno es H y el otro representa un halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente con un grupo carboxílico o una unidad -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> en la que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> en conjunto forman un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos;
  - R<sub>2</sub> representa:
    - un radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi, heteroariloxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ariloxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroariloxi, y dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno,
    - un hidroxilo,
- 25
- 30

- 5
  - un halógeno,
  - una unidad -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, una unidad O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> o una unidad S-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en las que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> en conjunto forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, con la condición de que uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sea H,
  - una unidad NHCOR<sub>6</sub>, en la que R<sub>6</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - un radical tio-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tio-arilo, tio-heteroarilo, tio-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo o tio-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo, y dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno o con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),
- 10
  - un grupo arilo sustituido opcionalmente con al menos un halógeno, un grupo trifluorometilo, o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o
  - un grupo heteroarilo, opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

con la condición de que si R<sub>1</sub> o R<sub>1</sub>' es un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>2</sub> no es un halógeno; y

- 15
  - R<sub>3</sub> representa un hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un halógeno, de manera ventajosa un flúor;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) no es (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo. En una realización alternativa, el compuesto de fórmula (I) es tal que R<sub>2</sub> no es un grupo etoxi.

- 20 En una realización particular, cuando R<sub>1</sub> o R<sub>1</sub>' es un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente con una unidad R<sub>11</sub>-N-R<sub>12</sub> como se definió anteriormente o un grupo carboxílico, R<sub>2</sub> no es un halógeno en el compuesto de fórmula (I).

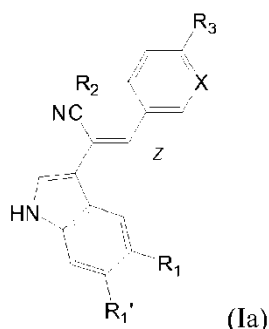
En una realización preferida, R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' son tales que uno representa un halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), sustituido opcionalmente con un grupo carboxílico o una unidad R<sub>11</sub>-N-R<sub>12</sub> como se definió anteriormente. En una realización más preferida, R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' son tales que uno representa un halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

- 25 La presente descripción también se refiere a los profármacos de los compuestos descritos en la presente solicitud, preferiblemente los profármacos en los que el átomo de nitrógeno del núcleo de indol está sustituido. Por lo tanto, la presente descripción se refiere a los profármacos en los que el átomo de nitrógeno del núcleo de indol está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo COR<sub>7</sub> y un grupo CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, en los que R<sub>7</sub> representa:

- 30
  - un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente con al menos un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo polialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub> en el que n es 1 < n < 6, un grupo fosfato o pirofosfato y las sales o un éster de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) del mismo, un grupo R<sub>8</sub>, una unidad -NHCO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, un grupo COR<sub>8</sub>, o un grupo CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, en los que R<sub>8</sub> es:

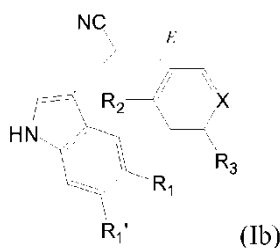
- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - un arilo, un alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, o un heteroarilo,
- 35
  - una unidad NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> en la que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan un hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> en conjunto forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, y opcionalmente el anillo está sustituido con al menos un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
  - una unidad NH-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> en la que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son tal como se definieron anteriormente; o
  - un heterociclo saturado o un heteroarilo.

- 40 En una realización particular, la presente descripción se refiere a los compuestos de fórmula (Ia):



en la que X, R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como se definieron anteriormente. También se refiere a los profármacos de los mismos como se definen en el presente documento.

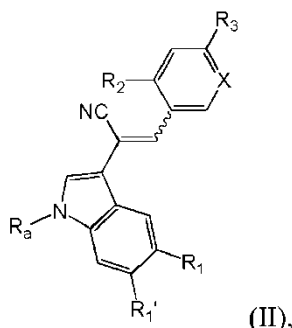
En otra realización particular, la presente descripción se refiere a compuestos de fórmula (Ib):



5

en la que X, R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como se definieron anteriormente. También se refiere a los profármacos de los mismos como se definen en el presente documento.

En otra realización particular, la presente descripción se refiere a compuestos de fórmula (II):



10 en la que X, R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como se definieron anteriormente, y R<sub>a</sub> es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo COR<sub>7</sub> y un grupo CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, en los que R<sub>7</sub> representa:

15

- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente con al menos un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo polialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub> en el que n es 1 < n < 6, un grupo fosfato o pirofosfato y las sales o un éster de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) del mismo, un grupo R<sub>8</sub>, una unidad -NHCO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, un grupo COR<sub>8</sub>, o un grupo CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, en los que R<sub>8</sub> es:

20

- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- un arilo, un alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, o un heteroarilo,
- una unidad NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> en la que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan un hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> en conjunto forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, y opcionalmente el anillo está sustituido con al menos un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- una unidad NH-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> en la que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son tal como se definieron anteriormente; o
- un heterociclo saturado o un heteroarilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usan en la presente memoria, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

Los términos mencionados en la presente memoria con prefijos tales como, por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> también se pueden usar con números inferiores de átomos de carbono, tales como C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>. Si, por ejemplo, se usa el término C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, significa que la cadena de hidrocarburo correspondiente puede comprender de 1 a 3 átomos de carbono, especialmente 1, 2 o 3 átomos de carbono. Si, por ejemplo, se usa el término C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, significa que la cadena de hidrocarburo correspondiente puede comprender de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alifático saturado lineal o ramificado. La expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa más específicamente metilo (también denominado "Me"), etilo (también denominado "Et"), propilo, o isopropilo, la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa más específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo o propilo, pentilo o hexilo.

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

El término "alcoxi" o "alquiloxi" corresponde al grupo alquilo definido anteriormente en la presente memoria unido a la molécula mediante un enlace -O- (éter). Alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) incluye metoxi, etoxi, propiloxi, e isopropiloxi. Alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluye metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *terc*-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi. La expresión polialquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub> corresponde a n alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) unidos para formar de ese modo una cadena de poli alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) glicol lineal, preferiblemente una cadena de polietilen glicol lineal. Preferiblemente, n es 1 < n < 6.

El término "tio" corresponde al grupo alquilo definido anteriormente en la presente memoria unido a la molécula mediante un enlace -S- (tioéter). El grupo tio-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluye tio-metilo, tio-etilo, tio-propilo, tio-butilo, tio-pentilo y tio-hexilo.

El término "arilo" son hidrocarburos aromáticos mono- o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono, sustituidos opcionalmente. Arilo puede ser un fenilo (también denominado "Ph"), bifenilo o naftilo. En una realización preferida, el arilo es un fenilo.

El término "heteroarilo", tal como se usa en la presente memoria, corresponde a un grupo aromático mono- o policíclico que comprende entre 5 y 14 átomos, y que comprende al menos un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroarilos mono- y policíclicos pueden ser: piridilo, dihidropiridilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, azocinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantínilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolínilo, fenantridinilo, acridínilo, pirimidínilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidínilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isatinilo, dihidropiridilo, pirimidínilo, pirazinilo, s-triazínilo, oxazolilo, tiofuranilo. En una realización preferida, el heteroarilo es una molécula aromática monocíclica que comprende 5 o 6 átomos y que comprende al menos un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente, el heteroarilo es piridilo, tiazolilo, furanilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, pirrolinilo, triazinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo. Más preferiblemente, el heteroarilo es furanilo o triazolilo.

Cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) incluye ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexoxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "heterociclo saturado", tal como se usa en la presente memoria, corresponde a un grupo no aromático mono- o policíclico que comprende entre 5 y 14 átomos, y que comprende al menos un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de tal heterociclo pueden ser ciclohexanilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolínilo, piperazinilo. En particular, el heterociclo saturado puede estar sustituido, por ejemplo con una cetona. Más preferiblemente, el heterociclo saturado es oxopirrolidinilo.

La expresión "sustituido con al menos" significa que el radical está sustituido con uno o varios grupos de la lista.

"R<sub>x</sub>-N-R<sub>y</sub>" pretende referirse a una unidad "-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>".

Los términos "carboxílico" "Boc" y "Cbz" corresponden respectivamente a los siguientes grupos "-COOH", "-C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>" y "-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-Fenilo".

La expresión "con la condición de que si R<sub>1</sub> o R<sub>1</sub>' es un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>2</sub> no es un halógeno" o "con la condición de que si R<sub>1</sub> o R<sub>1</sub>' es un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido opcionalmente con una unidad R<sub>11</sub>-N-R<sub>12</sub> como se definió anteriormente o un grupo carboxílico, R<sub>2</sub> no es un halógeno" significa que, cuando R<sub>1</sub> o R<sub>1</sub>' es un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cuando R<sub>1</sub> o R<sub>1</sub>' es un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente con una unidad R<sub>11</sub>-N-R<sub>12</sub> o un grupo carboxílico, como se definió anteriormente, R<sub>2</sub> representa:

- 5
  - un radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi, heteroariloxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ariloxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroariloxi, y dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno,
  - una unidad R<sub>4</sub>-N-R<sub>5</sub>, una unidad O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> o una unidad S-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en las que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan H, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> en conjunto forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, con la condición de que uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sea H,
  - una unidad NHCOR<sub>6</sub>, en la que R<sub>6</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - un radical tio-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tio-arilo, tio-heteroarilo, tio-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo o tio-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo, y dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno o con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 10
  - un grupo arilo sustituido opcionalmente con al menos un halógeno, un grupo trifluorometilo, o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o
  - un grupo heteroarilo, opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

15 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos representativos de los ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, y similares. Los ejemplos representativos de los ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, maleico, metanosulfónico y similares. Los ejemplos adicionales de las sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, y en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, editado por P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth 2002. En una realización preferida, la sal se selecciona del grupo que consiste en maleato, clorhidrato, bromhidrato, y metanosulfonato.

25 R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' son tales que uno es H y el otro representa un halógeno o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente con una unidad R<sub>11</sub>-N-R<sub>12</sub> como se definió anteriormente, o un grupo carboxílico. Preferiblemente, R<sub>1</sub>' o R<sub>1</sub> representa un halógeno, en general, un bromo, un cloro o un flúor, de manera ventajosa un bromo o un cloro, más específicamente un bromo. De manera alternativa, R<sub>1</sub>' o R<sub>1</sub> representan un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido opcionalmente con una unidad R<sub>11</sub>-N-R<sub>12</sub> como se definió anteriormente o un grupo carboxílico, preferiblemente un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido opcionalmente con una unidad R<sub>11</sub>-N-R<sub>12</sub> como se definió anteriormente o un grupo carboxílico, más preferiblemente un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), de manera ventajosa un metoxi, un etoxi o un isopropoxi, de manera más ventajosa un metoxi. R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son tal como se definieron anteriormente, y representan preferiblemente un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y más preferiblemente, un grupo metilo o etilo.

En una realización preferida, R<sub>1</sub>' es H. En otra realización preferida, R<sub>1</sub>' es un halógeno elegido de un bromo, un cloro, o un flúor, y R<sub>1</sub> es H.

En particular, R<sub>2</sub> representa:

- 35
  - un radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenoxi, y dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno, preferiblemente un bromo, un cloro o un flúor, más preferiblemente un flúor, tal como un trifluorometilo;
  - un halógeno, preferiblemente un bromo, un cloro, o un flúor, más preferiblemente un bromo o un cloro;
- 40
  - una unidad R<sub>4</sub>-N-R<sub>5</sub> o una unidad S-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en las que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), con la condición de que al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sea H,
  - una unidad NHCOR<sub>6</sub> en la que R<sub>6</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), de manera ventajosa un metilo, un etilo o un *tert*-butilo;
  - un radical tio-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tio-arilo, tio-heteroarilo, tio-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, y dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno, un trifluorometilo, o con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 45
  - un grupo arilo sustituido opcionalmente con al menos un halógeno, o un grupo trifluorometilo; o
  - un grupo heteroarilo, de manera ventajosa un furano, un triazol, una piridina, un tiazol, un pirano, un pirrol, un imidazol, un tetrazol, un benzofurano, triazinilo, pirazinilo, una piridazina, o un tetrazol.

En una realización particular en la que R<sub>2</sub> representa un radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), el radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona del grupo que consiste en un metoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

50 Preferiblemente, R<sub>2</sub> representa:

- un radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) seleccionado del grupo que consiste en un grupo metoxi, un grupo etoxi, y un grupo isopropoxi, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en un grupo metoxi, y un grupo isopropoxi, o un grupo fenoxi, sustituido opcionalmente con un flúor, tal como un trifluorometilo;
- un halógeno seleccionado del grupo que consiste en un flúor y un cloro,
- 5    ▪ una unidad R<sub>4</sub>-N-R<sub>5</sub> o una unidad S-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> en las que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan un grupo metilo o etilo;
- un radical seleccionado del grupo que consiste en un grupo tio-metilo, un grupo tio-etilo, un grupo tio-bencilo, un grupo tio-piridinilo y un grupo tio-fenilo, sustituido opcionalmente con al menos un flúor o un grupo trifluorometilo;
- 10   ▪ un grupo fenilo sustituido opcionalmente con al menos un bromo o un grupo trifluorometilo; o
- un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en un furano o un triazol.

En particular, R<sub>3</sub> representa un hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), preferiblemente un metilo, un etilo o un isopropilo; un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), preferiblemente un metoxi, un etoxi o un isopropoxi; o un halógeno, de manera ventajosa un flúor. Preferiblemente, R<sub>3</sub> es H, metoxi o flúor. Más preferiblemente, R<sub>3</sub> es H.

15    En una realización particular de la invención:

- R<sub>1</sub>' o R<sub>1</sub> representa un halógeno, en general un bromo, un cloro o un flúor, de manera ventajosa un bromo o un cloro, más específicamente un bromo. En una realización particular, R<sub>1</sub>' es H. De manera alternativa, R<sub>1</sub>' es un halógeno elegido de un bromo, un cloro, o un flúor, y R<sub>1</sub> es H.
- R<sub>2</sub> representa:
  - 20       ▪ un radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un metoxi, un etoxi, o un isopropoxi, más preferiblemente un grupo metoxi, o isopropoxi, y un fenoxi sustituido opcionalmente con un flúor, tal como un trifluorometilo; o
  - un halógeno, de manera ventajosa un flúor y un cloro, de manera más ventajosa un cloro; o
  - 25       ▪ una unidad R<sub>4</sub>-N-R<sub>5</sub> o una unidad S-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en las que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un grupo metilo o etilo; o
  - un radical tio-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un tio-metilo o un tio-etilo; un radical tio-arilo, preferiblemente un tio-fenilo; un radical tio-heteroarilo, preferiblemente, un tio-piridinilo; o un radical tio-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, preferiblemente un tio-bencilo; dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor, un trifluorometilo, o con un grupo
  - 30       alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un metoxi, etoxi, isopropoxi, más preferiblemente un metoxi;
  - un grupo fenilo sustituido opcionalmente con al menos un halógeno, preferiblemente un bromo, o un grupo trifluorometilo; o
  - un grupo heteroarilo, preferiblemente un furano, un triazol, una piridina, un tiazol, un pirano, un pirrol, un imidazol, un benzofurano, un triazol, o un tetrazol, y más preferiblemente un furano o un triazol;
  - 35       y opcionalmente,
  - R<sub>3</sub> representa un hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), preferiblemente un metilo, un etilo o un isopropilo; un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), preferiblemente un metoxi, un etoxi o un isopropoxi; o un halógeno, de manera ventajosa un flúor. Preferiblemente, R<sub>3</sub> es H, metoxi o flúor. Más preferiblemente, R<sub>3</sub> es H.

En otra realización particular de la descripción

- 40    - R<sub>1</sub>' o R<sub>1</sub> representa un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido opcionalmente con una unidad R<sub>11</sub>-N-R<sub>12</sub> como se definió anteriormente o un grupo carboxílico, preferiblemente un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido opcionalmente con una unidad R<sub>11</sub>-N-R<sub>12</sub> como se definió anteriormente, preferiblemente en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y más preferiblemente un grupo metilo o etilo, o un grupo carboxílico, más preferiblemente un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aún más preferiblemente un metoxi. De manera ventajosa, R<sub>1</sub>' es H.
- 45    De manera alternativa, R<sub>1</sub>' es un halógeno elegido de un bromo, un cloro, o un flúor, y R<sub>1</sub> es H. Opcionalmente, R<sub>1</sub>' es un metoxi y R<sub>1</sub> es H.
- R<sub>2</sub> representa:
  - 50       ▪ un radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un metoxi, un etoxi o un isopropoxi, más preferiblemente un metoxi o un etoxi, aún más preferiblemente un metoxi; o un grupo fenoxi, sustituido opcionalmente con un flúor, tal como un trifluorometilo; o



- 5
  - una unidad R<sub>4</sub>-N-R<sub>5</sub> o una unidad S-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en las que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un grupo metilo o etilo; o
  - un radical tio-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente, un tio-metilo o un tio-etilo; un radical tio-arilo, preferiblemente un tio-fenilo; un radical tio-heteroarilo, preferiblemente, un tio-piridinilo; o un radical tio-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, preferiblemente un tio-bencilo; dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor, un trifluorometilo, o con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un metoxi, etoxi, isopropoxi, más preferiblemente un metoxi;
  - un grupo fenilo sustituido opcionalmente con al menos un halógeno, preferiblemente un bromo, o un grupo trifluorometilo; o
- 10
  - un grupo heteroarilo, preferiblemente un furano, un triazol, una piridina, un tiazol, un pirano, un pirrol, un imidazol, un benzofurano, una piridazina, o un tetrazol, y más preferiblemente un furano o un triazol; y
    - R<sub>3</sub> representa un hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), preferiblemente un metilo, un etilo o un isopropilo; un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), preferiblemente un metoxi, un etoxi o un isopropoxi;
- 15 o un halógeno, de manera ventajosa un flúor. Más preferiblemente R<sub>3</sub> es H.

La presente descripción también se refiere a compuestos de fórmula (II) como se definieron anteriormente.

En una realización particular de la descripción, R<sub>a</sub> es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo COR<sub>7</sub> y un grupo CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, y R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un grupo metilo o un grupo terc-butilo.

20 En otra realización particular, R<sub>a</sub> es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo COR<sub>7</sub> y un grupo CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, y R<sub>7</sub> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un grupo metilo, etilo, propilo o terc-butilo, sustituido opcionalmente con al menos:

- un grupo hidroxilo,
- un grupo polialquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub> con n=3,
- 25 - un grupo R<sub>8</sub>, una unidad -NHCO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, un grupo COR<sub>8</sub>, o un grupo CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub> en los que R<sub>8</sub> es tal como se definió anteriormente. Preferiblemente, R<sub>8</sub> es:
  - un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un grupo metilo o terc-butilo,
  - un alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, preferiblemente, un grupo bencilo,
  - una unidad NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> en la que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan preferiblemente un hidrógeno, un grupo metilo o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> en conjunto forman un anillo piperazinilo, sustituido opcionalmente con un grupo metilo,
  - 30 - un grupo fosfato o pirofosfato o una sal del mismo, preferiblemente un grupo fosfato.

En otra realización particular, R<sub>7</sub> representa:

- una unidad NH-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> en la que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son hidrógeno, o
- un heterociclo saturado, preferiblemente oxopirrolidinilo.

35 En una realización preferida, R<sub>a</sub> es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo COR<sub>7</sub> y un grupo CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, y R<sub>7</sub> representa un grupo metilo o terc-butilo, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, piperazinil-CH<sub>3</sub>, NHBoc, Cbz, Boc, NH<sub>2</sub> y fosfato.

Entre los compuestos descritos en la presente memoria, se puede citar la siguiente lista de compuestos:

- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 40 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo, hidrocioruro;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;

## ES 2 776 177 T3

- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-fenoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-fenoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-isopropoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-etiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(3-bromofenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(3-bromofenil)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(feniltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(benciltio)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(3,4-dimetoxi)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 15 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dietilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 20 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 30 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(2-(dimetilamino)etiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (E)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
- 35 - (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(etiltio)benzonitrilo;

## ES 2 776 177 T3

- (Z)-N-(3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)piridin-4-il)pivalamida;
- (Z)-N-(3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)piridin-4-il)pivalamida;
- (Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(furan-3-il)piridina;
- 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxipiridina;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-hidroxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-hidroxibenzonitrilo;
- 10 - (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-ciano-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)vinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-2-(1-acetil-5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(1-acetil-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 15 - (Z)-2-(5-bromo-1-pivaloil-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-pivaloil-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropanoato de metilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1-(2-(dimetilamino)acetil)-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-il)vinil)-1H-indol-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo;
- 20 - ((Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(dimetilamino)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo;
- (R,Z)-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoato de bencilo;
- 25 - (R,Z)-5-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoato de terc-butilo;
- (R,Z)-2-amino-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-4-oxobutanoato de bencilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- hidrocloreuro de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 30 - hidrocloreuro de (S,Z)-3-(2-(1-(3-aminobutanoil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- hidrocloreuro de (Z)-3-(2-(1-(2-aminoacetil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- hidrocloreuro de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(piperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 35 - hidrocloreuro de (S,Z)-3-(2-(1-(2-amino-3-hidroxiopropanoil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(5-oxopirrolidin-2-carbonil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- dihidrocloreuro de (R,Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2,6-diaminohexanoil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- dihidrogenofosfato de (Z)-3-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, se puede citar la siguiente lista de compuestos:

- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo, hidrocloruro;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-fenoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-fenoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 15 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-isopropoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-etiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(3-bromofenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 20 - (Z)-3-(4-(3-bromofenil)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(feniltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(benciltio)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(3,4-dimetoxi)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dietilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 30 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- 35 - (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;

- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(2-(dimetilamino)etiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 5 - (E)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(etiltio)benzonitrilo;
- 10 - (Z)-N-(3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)piridin-4-il)pivalamida;
- (Z)-N-(3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)piridin-4-il)pivalamida;
- (Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- 15 - 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(furan-3-il)piridina;
- 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxipiridina;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-hidroxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-hidroxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- 20 - (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-ciano-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)vinil)-4-metoxibenzonitrilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más preferiblemente, se puede citar la siguiente lista de compuestos:

- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 30 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-isopropoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(metiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(feniltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 35 - (Z)-3-(4-(benciltio)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;

## ES 2 776 177 T3

- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dietilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (E)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 15 - (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
- (Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(furan-3-il)piridina;
- 20 - 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxipiridina;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más preferiblemente, se puede citar la siguiente lista de compuestos:

- 25 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 30 - (E)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(metiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dietilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 35 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;

## ES 2 776 177 T3

- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (E)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
- (Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(furan-3-il)piridina;
- 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxipiridina;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- 10 - (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, los compuestos se eligen del grupo que consiste en:

- (Z)-2-(1-acetil-5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(1-acetil-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 15 - (Z)-2-(5-bromo-1-pivaloil-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-pivaloil-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropanoato de metilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1-(2-(dimetilamino)acetil)-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-il)vinil)-1H-indol-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo;
- 20 - ((Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(dimetilamino)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo;
- (R,Z)-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoato de bencilo;
- 25 - (R,Z)-5-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoato de terc-butilo;
- (R,Z)-2-amino-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-4-oxobutanoato de bencilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- hidrocloreuro de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 30 - hidrocloreuro de (S,Z)-3-(2-(1-(3-aminobutanoil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- hidrocloreuro de (Z)-3-(2-(1-(2-aminoacetil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- hidrocloreuro de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(piperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 35 - hidrocloreuro de (S,Z)-3-(2-(1-(2-amino-3-hidroxiopropanoil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(5-oxopirrolidin-2-carbonil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- dihidrocloreuro de (R,Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2,6-diaminohexanoil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- dihidrogenofosfato de (Z)-3-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropilo;

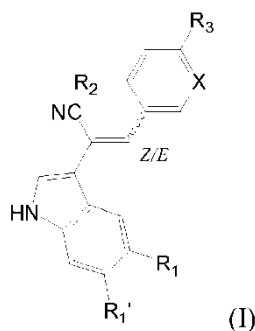
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, los compuestos se eligen del grupo que consiste en:

- (Z)-2-(1-acetil-5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(1-acetil-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 5 - (Z)-2-(5-bromo-1-pivaloil-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-pivaloil-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropanoato de metilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1-(2-(dimetilamino)acetil)-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-il)vinil)-1H-indol-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo;
- 10 - ((Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(dimetilamino)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo;
- (R,Z)-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoato de bencilo;
- 15 - (R,Z)-5-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoato de terc-butilo;
- (R,Z)-2-amino-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-4-oxobutanoato de bencilo;
- dihidrocloruro de (R,Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2,6-diaminohexanoil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- dihidrogenofosfato de (Z)-3-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropilo;
- 20 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las estructuras químicas de algunos compuestos de fórmula (I) y (II) descritos en la presente memoria se ilustran en las siguientes Tablas I y II. Los Ejemplos 2, 12 y 54 son solamente ejemplos de referencia, y no pertenecen a la invención.

Tabla I



	X	R1	R1'	R2	R3	Z/E
WO2010/150211 Ejemplo 1	N	H	H	H	H	Z
WO2010/150211 Ejemplo 4	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	H	H	Z
WO2010/150211 Ejemplo 22	N	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	Z
WO2010/150211 Ejemplo 23	N	-O-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	Z
WO2010/150211 Ejemplo 24	N	-Cl	H	H	H	Z



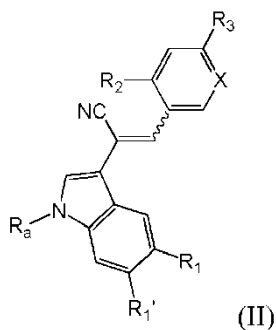
ES 2 776 177 T3

WO2010/150211 Ejemplo 28	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	H	-F	Z
WO2010/150211 Ejemplo 31	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	H	Z
WO2010/150211 Ejemplo 47	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	-Cl	H	Z
WO2010/150211 Ejemplo 37	N	-Br	H	H	H	Z
WO2010/150211 Ejemplo 26	N	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	H	Z
WO2010/150211 Ejemplo 52	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>3</sub>	Z
WO2010/150211 Ejemplo 30	C-CN	-O-CH <sub>3</sub>	H	H	H	Z
Ejemplo 2	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 3	N	-Cl	H	-Cl	H	Z
Ejemplo 4	N	-Br	H	-Cl	H	Z
Ejemplo 5	N	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 5b	N	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	E
Ejemplo 6	N	-Cl	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Z
Ejemplo 7	N	-Cl	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Z
Ejemplo 8	N	-Br	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Z
Ejemplo 9	N	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 9b	N	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	E
Ejemplo 10	N	-Cl	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Z
Ejemplo 11	N	-Br	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Z
Ejemplo 12	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 13	N	-Br	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 14	N	-Br	H	-O-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Z
Ejemplo 15	N	-Br	H	-S-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 16	N	-Br	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 17	N	-Br	H	-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-3-Br	H	Z
Ejemplo 18	N	-Cl	H	-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-3-Br	H	Z
Ejemplo 19	N	-Br	H	-S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Z
Ejemplo 20	N	-Br	H	-S-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Z
Ejemplo 21	N	-Br	H	-S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -3,4-(-OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Z
Ejemplo 22	N	-Br	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-F	H	Z
Ejemplo 23	N	-Cl	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-F	H	Z
Ejemplo 24	N	-Br	H	-N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Z
Ejemplo 25	N	-Br	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 26	N	-Cl	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 27	N	-Cl	H	-S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-F	H	Z

ES 2 776 177 T3

Ejemplo 28	N	-Br	H	-S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-F	H	Z
Ejemplo 29	N	-Cl	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	Z
Ejemplo 30	N	-Cl	H	-S-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	H	Z
Ejemplo 31	N	-Br	H	-S-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	H	Z
Ejemplo 32	N	-Br	H	-C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 33	N	-Cl	H	-C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 34	N	-Br	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	Z
Ejemplo 34b	N	-Br	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	E
Ejemplo 35	N	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 36	N	-Br	H	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Z
Ejemplo 37	C-CN	-Br	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-F	H	Z
Ejemplo 38	C-CN	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 38b	C-CN	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	E
Ejemplo 39	C-CN	-Br	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Z
Ejemplo 40	C-CN	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 41	C-CN	-Cl	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Z
Ejemplo 42	C-CN	-Cl	H	-S-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 43	N	Br	H	-NH-C(O)C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 44	N	Cl	H	-NH-C(O)C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 45	N	H	-Br	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 46	N	H	-F	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 47	N	H	-Cl	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 48	N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-Br	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	Z
Ejemplo 49	N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 50	N	Cl	H	-OH	H	Z
Ejemplo 51	C-CN	Br	H	-OH	H	Z
Ejemplo 52	C-CN	Cl	H	-OCF <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 53	C-CN	Br	H	-OCF <sub>3</sub>	H	Z
Ejemplo 54	C-CN	H	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	H	Z

Tabla II



	X	R1	R1'	R2	R3	Z/E	Ra
Ejemplo 55	N	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>3</sub>
Ejemplo 56	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>3</sub>
Ejemplo 57	N	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Ejemplo 58	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Ejemplo 59	N	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Ejemplo 60	N	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CONHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Ejemplo 61	N	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Ejemplo 62	N	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -piperazinil-CH <sub>3</sub>
Ejemplo 63	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Ejemplo 64	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Ejemplo 65	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> -CH(NHBoc)Cbz
Ejemplo 66	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(Boc)-NHBoc
Ejemplo 67	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-Cbz
Ejemplo 68	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO-CH <sub>2</sub> -piperazinil-CH <sub>3</sub>
Ejemplo 69	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO-CH <sub>2</sub> -piperazinil-CH <sub>3</sub> .HCl
Ejemplo 70	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>
Ejemplo 71	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
Ejemplo 72	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO-CH <sub>2</sub> -piperazinilo
Ejemplo 73	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
Ejemplo 74	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH
Ejemplo 75	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO-oxopirrolidina
Ejemplo 76	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>
Ejemplo 77	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> -PO(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

Ejemplo 78	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>3</sub> -P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ·[t-BuN] <sub>3</sub> <sup>+</sup>
Ejemplo 79	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>

La presente descripción se refiere a:

- 5
- una composición farmacéutica que comprende cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas; y/o
  - una composición farmacéutica que comprende cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y/o
  - 10 - una composición farmacéutica que comprende (a) cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, y (b) un ingrediente activo adicional, preferiblemente un fármaco antitumoral adicional; y/o
  - 15 - una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, para el uso como un fármaco; y/o
  - 20 - una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, para el uso en el tratamiento de infecciones virales, en particular una infección por HIV, infección por HTLV, o infección por HPV; y/o
  - 25 - una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, para el uso para el tratamiento de una enfermedad pulmonar, en particular el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar; y/o
  - 30 - una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, para el uso en el tratamiento de patologías asociadas con la desregulación de MKI<sub>p</sub>2 o para el uso en el tratamiento de patologías en las que la ruta de MKI<sub>p</sub>2 está desregulada; y/o
  - 35 - un producto o kit que contiene (a) cualquier compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se describió anteriormente, o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, y (b) un ingrediente activo adicional, preferiblemente un fármaco antitumoral adicional, en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial, en particular en el tratamiento del cáncer; y/o
  - 40 - una preparación combinada que comprende (a) cualquier compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se describió anteriormente, o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, y (b) un ingrediente activo adicional, preferiblemente un fármaco antitumoral adicional, para el uso simultáneo, separado o secuencial, en particular en el tratamiento del cáncer; y/o
  - 45 - una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, para el uso en el tratamiento del cáncer en combinación con radioterapia, cirugía (p.ej., extirpación de un tumor), hipertermia y/u otras terapias antitumorales o antes, simultáneamente o después de cirugía (p.ej., extirpación de un tumor); y/o
  - 50 - el uso de una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, infecciones virales, enfermedades pulmonares y/o patologías asociadas con la desregulación de MKI<sub>p</sub>2 o su ruta, preferiblemente el cáncer; y/o

- 5 - el uso de una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas y (b) un ingrediente activo adicional, preferiblemente un fármaco antitumoral adicional, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y/o
- 10 - un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas; y/o
- 15 - un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, y (b) un ingrediente activo adicional, preferiblemente un fármaco antitumoral adicional; y/o
- 20 - un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, y una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo adicional, preferiblemente un fármaco antitumoral adicional; y/o
- 25 - un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, en combinación con radioterapia, cirugía (p.ej., extirpación de un tumor), hipertermia y/u otras terapias antitumorales; y/o
- 30 - un método para tratar una infección viral en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas; y/o
- 35 - un método para tratar una enfermedad pulmonar en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas; y/o
- 40 - un método para tratar una patología asociada con la desregulación de MKI2 o su ruta en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se definió anteriormente o cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas; y/o
- 45 - el uso de cualquier compuesto que tiene la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) como se definió anteriormente o (Z)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo que incluye cualquiera de las realizaciones descritas, como una herramienta de investigación farmacológica.

El término "cáncer", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la presencia de células que poseen características típicas de las células que provocan cáncer, tales como proliferación incontrolada, inmortalidad, potencial metastásico, tasa rápida de crecimiento y proliferación, y ciertas propiedades morfológicas características. El cáncer puede ser un tumor sólido o un tumor hematopoyético. Los ejemplos de cáncer incluyen, por ejemplo, leucemia, linfoma, blastoma, carcinoma y sarcoma. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, glioma, cáncer gastrointestinal, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer pancreático, glioblastoma multiforme, cáncer de cuello uterino, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer esofágico, carcinoma de colon, y cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, tumor de células germinales, sarcoma pediátrico, linfoma nasal de células citotóxicas naturales, mieloma múltiple, leucemia mielógena

aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica, mastocitosis y cualquier síntoma asociado con la mastocitosis. Preferiblemente, el cáncer es un cáncer de colon, un cáncer pancreático, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón y un cáncer de vejiga. Más preferiblemente, el cáncer es un cáncer de colon, un cáncer pancreático y un cáncer de vejiga. Opcionalmente, el cáncer está asociado con una desregulación de MKIp2 o de su ruta. En particular, el cáncer está asociado con una sobreexpresión de MKIp2.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a cualquier acto destinado a mejorar el estado de salud de los pacientes, tal como la terapia, prevención, profilaxis y el retraso de la enfermedad. En ciertas realizaciones, tal término se refiere a la mejora o erradicación de una enfermedad o los síntomas asociados a una enfermedad. En otras realizaciones, este término se refiere a la minimización de la diseminación o el empeoramiento de la enfermedad que es el resultado de la administración de uno o más agentes terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad.

Una "cantidad eficaz" significa la cantidad de la composición farmacéutica que previene, elimina o reduce los efectos perjudiciales de la enfermedad tratada en los mamíferos, lo que incluye los seres humanos. Se entiende que los expertos en la técnica pueden adaptar la dosis administrada según el paciente, la patología, el modo de administración, etc. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar a una dosis de 0,01 a 500 mg / kg de peso corporal / día. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende de 0,01 a 500 mg / kg del compuesto. Se entiende que los expertos en la técnica pueden adaptar la dosis administrada según el paciente, la patología, el modo de administración, etc.

La vía de administración puede ser tópica, transdérmica, oral, rectal, sublingual, intranasal, intratecal, intratumoral o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa y/o intradérmica). Preferiblemente, la vía de administración es parental, oral o tópica. La composición farmacéutica se adapta para una o varias de las vías anteriormente mencionadas. La composición farmacéutica, kit, producto o preparación combinada se administra preferiblemente mediante inyección o mediante infusión intravenosa o disoluciones estériles adecuadas, o en forma de dosis líquidas o sólidas por medio del tracto gastrointestinal.

La composición farmacéutica se puede formular en forma de disoluciones en disolventes farmacéuticamente compatibles o en forma de emulsiones, suspensiones o dispersiones en disolventes o vehículos farmacéuticos adecuados, o en forma de píldoras, comprimidos o cápsulas que contienen vehículos sólidos, de una manera conocida en la técnica. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de unidades discretas como cápsulas, sobres, comprimidos o pastillas, y cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión aceite en agua o una emulsión agua en aceite. Las formulaciones para administración rectal pueden estar en forma de un supositorio que incorpora el ingrediente activo y un vehículo tal como manteca de cacao, o en forma de un enema. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral comprenden de manera conveniente una preparación oleosa o acuosa estéril del ingrediente activo que preferiblemente es isotónica respecto de la sangre del receptor. Cada una de dichas formulaciones puede contener además otros agentes auxiliares farmacéuticamente compatibles y atóxicos, tales como, p.ej. estabilizantes, antioxidantes, aglutinantes, colorantes, emulsionantes o sustancias aromatizantes. Las formulaciones comprenden, por tanto, un ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de las formulaciones, y no perjudicial para el receptor del mismo. Las composiciones farmacéuticas se aplican de manera ventajosa mediante inyección o infusión intravenosa de las disoluciones estériles adecuadas, o en forma de dosis oral en el tracto digestivo. Los expertos en la técnica conocen los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterápicos. Además, su administración se describe en la bibliografía habitual.

El fármaco antitumoral adicional se puede seleccionar de la lista no exhaustiva de agentes antitumorales que consiste en un inhibidor de las topoisomerasas I o II, un agente anti-mitótico, un agente alquilante del ADN, un agente anti-metabólico, un agente selectivo tal como un inhibidor de cinasas, y/o un anticuerpo terapéutico diseñado para mediar en la citotoxicidad contra las células cancerosas o para modular una de sus funciones biológicas clave.

Los agentes anti-mitóticos incluyen, pero sin limitación, paclitaxel, docetaxel y los análogos tales como larotaxel (también denominado XRP9881; Sanofi-Aventis), XRP6258 (Sanofi-Aventis), BMS-184476 (Bristol-Meyer-Squibb), BMS-188797 (Bristol-Meyer-Squibb), BMS-275183 (Bristol-Meyer-Squibb), ortataxel (también denominado IDN 5109, BAY 59-8862 o SB-T-101131; Bristol-Meyer-Squibb), RPR 109881A (Bristol-Meyer-Squibb), RPR 116258 (Bristol-Meyer-Squibb), NBT-287 (TAPESTRY), PG-paclitaxel (también denominado CT-2103, PPX, paclitaxel poliglumex, poliglutamato de paclitaxel o Xyotax™), ABRAXANE® (también denominado Nab-Paclitaxel; ABRAXIS BIOSCIENCE), Tesetaxel (también denominado DJ-927), IDN 5390 (INDENA), Taxoprexin (también denominado ácido docosahexanoico-paclitaxel; PROTARGA), DHA-paclitaxel (también denominado Taxoprexin®), y MAC-321 (WYETH).

Los inhibidores de las topoisomerasas I y/o II incluyen, pero sin limitación, etopósido, topotecano, camptotecina, irinotecano, amsacrina, intoplicina, antraciclina tales como doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina y mitoxantrona. Los inhibidores de las Topoisomerasas I y II incluyen, pero sin limitación, intoplicina.

El agente alquilante del ADN incluye, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. En una realización preferida, el agente alquilante del ADN es cisplatino.

5 Los agentes anti-metabólicos bloquean las enzimas responsables de la síntesis de ácido nucleico o se incorporan en el ADN, lo que produce un código genético incorrecto y conduce a la apoptosis. Los ejemplos no exhaustivos de los mismos incluyen, sin limitación, los antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa, y más en particular Metotrexato, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, Pentostatina, 5-fluorouracilo, gemcitabina y capecitabina.

10 El agente anti-tumoral puede ser un agente alquilante que incluye, sin limitación, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, sales metálicas y triazenos. Los ejemplos no exhaustivos de los mismos incluyen la mostaza de uracilo, Clormetina, Ciclofosfamida (CYTOXAN(R)), Ifosfamida, Melfalano, Clorambucilo, Pipobromano, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfano, Carmustina, Lomustina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tiotepa, Estreptozocina, Dacarbazina, y Temozolomida.

15 El agente anti-tumoral también puede ser un agente selectivo, en particular un inhibidor de cinasas. La cinasa se puede seleccionar del grupo que consiste en tirosina o serin/treonina cinasas intracelulares, tirosina o serin/teonina cinasas de receptores. Por ejemplo, los agentes pueden tener la capacidad de inhibir la angiogénesis basándose en las actividades inhibitorias sobre las cinasas de VEGFR y PDGFR. En particular, el agente selectivo se puede seleccionar de los múltiples fármacos inhibidores de cinasas que ya están aprobados: Gleevec, que inhibe Abl, e Iressa y Tarceva, que inhiben EGFR, Sorafenib (Nexavar, BAY 43-9006) que inhibe Raf, Dasatinib (BMS-354825) y Nilotinib (AMN-107, Tasigna) que también inhiben Abl, Lapatinib que también inhibe EGFR, Temsirolimus (Torisel, CCI-779) que selecciona como objetivo la ruta de mTOR, Sunitinib (Stuten, SU11248) que inhibe varios objetivos que incluyen VEGFR, así como los anticuerpos específicos que inactivan los receptores de cinasas: Herceptina y Avastina.

20

25 El término "terapia", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier tipo de tratamiento del cáncer (es decir, una terapia antitumoral), que incluye una terapia adyuvante y una terapia neoadyuvante. La terapia comprende la radioterapia y otras terapias, preferiblemente terapias sistémicas tales como la terapia hormonal, quimioterapia, inmunoterapia y la terapia con anticuerpos monoclonales.

30 La expresión "terapia adyuvante", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier tipo de tratamiento del cáncer proporcionado como un tratamiento adicional, normalmente tras la extirpación quirúrgica del tumor primario, en un paciente afectado por un cáncer que corre el riesgo de tener metástasis y/o probablemente una recidiva. El objetivo de tal tratamiento adyuvante es mejorar el pronóstico. Las terapias adyuvantes comprenden la radioterapia y otras terapias, preferiblemente una terapia sistémica, tal como una terapia hormonal, quimioterapia, inmunoterapia y la terapia con anticuerpos monoclonales.

35 La expresión "terapia con hormonas" o "terapia hormonal" se refiere a un tratamiento del cáncer que tiene como fin bloquear, añadir o eliminar hormonas. Por ejemplo, en el cáncer de mama, las hormonas femeninas estrógeno y progesterona pueden estimular el crecimiento de ciertas células de cáncer de mama. Por tanto, en estos pacientes, se proporciona una terapia hormonal para bloquear los estrógenos, y una lista no exhaustiva de los fármacos usados habitualmente incluye: Tamoxifeno, Toremifeno, Anastrozol, Exemestano, Letrozol, Goserelina/Leuprolida, acetato de Megestrol, y Fluoximesterona.

40 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "tratamiento quimioterápico" o "quimioterapia" se refiere a un tratamiento terapéutico del cáncer que usa sustancias químicas o biológicas, en particular que usa uno o varios agentes antineoplásicos.

La expresión "tratamiento radioterápico" o "radioterapia" es una expresión usada habitualmente en la técnica para referirse a múltiples tipos de terapia con radiación, que incluyen las terapias con radiación interna y externa o la radio-inmunoterapia, y el uso de diversos tipos de radiaciones que incluyen rayos X, rayos gamma, partículas alfa, partículas beta, fotones, electrones, neutrones, radioisótopos, y otras formas de radiaciones ionizantes.

45 La expresión "anticuerpo terapéutico" se refiere a cualquier anticuerpo que tiene un efecto anti-tumoral. Preferiblemente, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos terapéuticos generalmente son específicos hacia antígenos superficiales, p.ej., antígenos de la membrana. Los anticuerpos terapéuticos más preferidos son específicos hacia antígenos tumorales (p.ej., moléculas expresadas específicamente por las células tumorales), tales como CD20, CD52, ErbB2 (o HER2/Neu), CD33, CD22, CD25, MUC-1, CEA, KDR,  $\alpha$ V $\beta$ 3, y similares.

50 Los anticuerpos terapéuticos incluyen, pero sin limitación, anticuerpos tales como trastuzumab (anticuerpo anti-HER2), rituximab (anticuerpo anti-CD20), alemtuzumab, gemtuzumab, cetuximab, pertuzumab, epratuzumab, basiliximab, daclizumab, labetuzumab, sevirumab, tuvurimab, palivizumab, infliximab, omalizumab, efalizumab, natalizumab, clenoliximab, y bevacizumab.

55 La expresión general "infección viral" define una afección provocada por virus. La expresión "infección por HIV" define más significativamente una afección provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la expresión "infección por HPV" define más significativamente una afección provocada por el virus del papiloma humano (HPV), y la expresión "infección por HTLV" define más significativamente una afección provocada por el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV).

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un síndrome caracterizado por un incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a una sobrecarga del ventrículo derecho y finalmente a insuficiencia cardiaca.

Preferiblemente, las patologías asociadas a la desregulación de MKlp2 o de su ruta son la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

- 5 Finalmente, la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente como herramienta farmacológica de investigación, en particular como inhibidor de MKlp2. Se puede usar como una herramienta de laboratorio o en un método de cribado.

### Figuras

Figura 1: Estabilidad del compuesto 63 en plasma de ratón y humano.

- 10 Figura 2: Cantidad del compuesto 38 formado a partir del compuesto 63 en plasma de ratón y humano.

Figura 3: Determinación de la actividad anti-tumoral del compuesto 38 en ratones atímicos que albergan xenoinjertos subcutáneos de HCT-116 de colon humano.

Figura 4: Determinación de la actividad anti-tumoral del compuesto 38 en ratones atímicos que albergan xenoinjertos subcutáneos de NCI-H460 de carcinoma de pulmón no microcítico.

### 15 Ejemplos

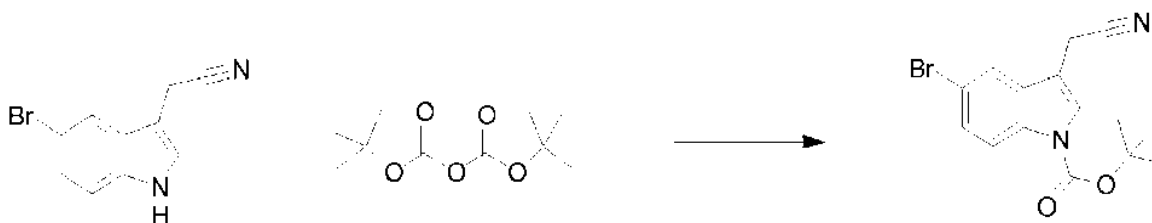
Los siguientes ejemplos ilustran con detalle la preparación de los compuestos de fórmula (I). Las estructuras de los productos obtenidos se han confirmado mediante espectros de RMN.

- 20 Los compuestos de partida y los reactivos, a menos que se indique de otra manera, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o se pueden preparar según métodos descritos en la bibliografía o conocidos para un experto en la técnica.

Ejemplo 1: Preparación de indoles y aldehídos de partida

A) Síntesis de indoles de partida

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



- 25 En un matraz en forma de pera de 250 mL, se disolvió 2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acetonitrilo (1,76 g, 7,49 mmol) en 70 mL de acetonitrilo para proporcionar una disolución incolora. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,922 mL, 8,98 mmol) y DMAP (0,091 g, 0,749 mmol) a la disolución, y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 1 h.

CCF: Un 100% de diclorometano no mostró más material de partida.

- 30 Después, la mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua, se extrajo con 2x 50 mL de acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con 1x 50 mL de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo que cristalizó tras reposar para proporcionar un sólido amarillo, m= 2,59 g (Rendimiento: 99%)

APCI-MS: (M-H) = 234

- 35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H).

Se obtiene 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo según el mismo procedimiento que para 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

6-X-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

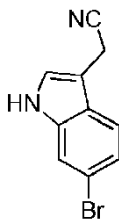
Síntesis de 2-(6-X-1H-indol-3-il)acetonitrilo (X=bromo, flúor o cloro)

- 40 Una mezcla de 6-X-1-H-indol-3-carbaldehído (1 eq), formamida (9 mL / mmol), MeOH (9 mL / mmol) y NaBH<sub>4</sub> (3 eq)



se agitó 1 h a temperatura ambiente. Después se añadió KCN (10 eq) y la mezcla resultante se agitó 5 h a 60 °C. La reacción se paró con NaCl acuoso y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 100 : 0 a 90 : 10) para proporcionar el compuesto del título.

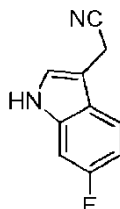
## 5 2-(6-bromo-1H-indol-3-il)acetonitrilo



6-bromo-1H-indol-3-carbaldehído (200,0 mg), formamida (8 mL), NaBH<sub>4</sub> (101,0 mg), MeOH (8 ml). KCN (580,0 mg). Aspecto del producto puro: sólido blanco. (Rendimiento: 67%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,21 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,84 (s, 1H).

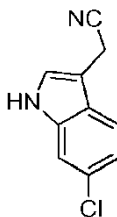
## 10 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)acetonitrilo



6-fluoro-1H-indol-3-carbaldehído (200,0 mg), formamida (10 mL), NaBH<sub>4</sub> (138,0 mg), MeOH (10 ml). KCN (791,0 mg). Aspecto del producto puro: sólido blanco. (Rendimiento: 75%).

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm: ppm: 8,48 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,0-6,96 (m, 1H), 3,80 (s, 2H).

## 2-(6-cloro-1H-indol-3-il)acetonitrilo



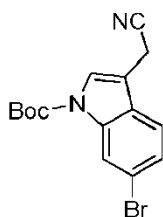
6-cloro-1H-indol-3-carbaldehído (200,0 mg), formamida (10 mL), NaBH<sub>4</sub> (126,0 mg), MeOH (10 ml). KCN (722,0 mg). Aspecto del producto puro: sólido blanco. (Rendimiento: 81%).

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,34 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 3,82 (s, 2H).

## Síntesis de 6-X-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 2-(6-X-1H-indol-3-il)acetonitrilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió Boc<sub>2</sub>O (eq) y DMAP (eq). La mezcla resultante se agitó 12 h a temperatura ambiente, después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

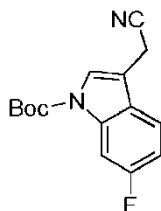
## 25 6-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



2-(6-bromo-1H-indol-3-yl)acetonitrilo (138,0 mg), DMAP (3,0 mg),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (152,0 mg).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,8 mL). 12 h a temperatura ambiente. Aspecto del producto puro: sólido blanco. (Rendimiento: 90%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 8,41 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,70 (s, 9H).

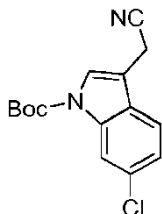
5 6-fluoro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)acetonitrilo (160,0 mg), DMAP (4,3 mg),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (238,0 mg).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,4 mL). 12 h a temperatura ambiente. Aspecto del producto puro: sólido blanco. (Rendimiento: 98%).

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 7,91 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,07 (td, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,69 (s, 9H).

6-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

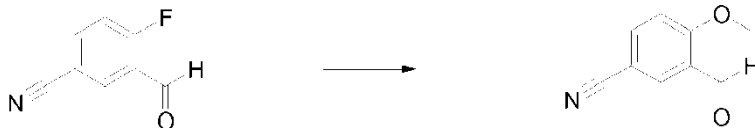


2-(6-cloro-1H-indol-3-yl)acetonitrilo (168,0 mg), DMAP (6,0 mg),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (233,0 mg).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,0 mL). Aspecto del producto puro: sólido blanco. (Rendimiento: 86%).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 8,25 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,77 (s, 2H), 1,70 (s, 9H).

B) Síntesis de aldehídos de partida

3-formil-4-metoxibenzonitrilo



20 En un matraz de reacción de 10 mL se disolvió 4-fluoro-3-formilbenzonitrilo (900 mg, 6,04 mmol) bajo argón en 2 mL de metanol. Se añadió metóxido sódico (1,232 mL, 6,64 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h.

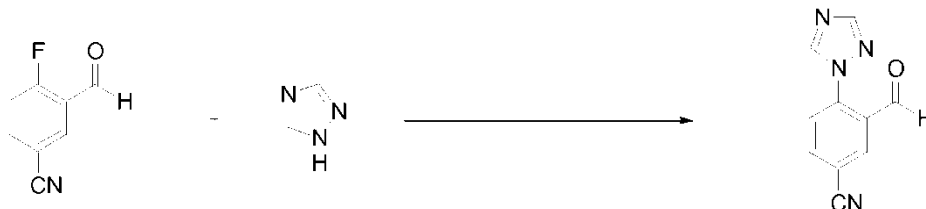
La CCF no mostró más material de partida.

25 La mezcla de reacción se vertió en 10 mL de agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, DIPE y se secó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó con un gradiente desde éter de petróleo hasta MTBE para proporcionar 587 mg de un sólido gris (Rendimiento: 59%)

LC-MS: 98%

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10,28 (s, 1H), 8,12 (dd,  $J$  = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

3-formil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo



- 5 En reactores de microondas sellados, se disolvió 4-fluoro-3-formilbenzonitrilo (850 mg, 5,7 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se añadió 1H-1,2,4-triazol (590 mg, 8,55 mmol, 1,5 eq) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1575 mg, 11,39 mmol, 2 eq) para proporcionar una suspensión incolora. Después la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 5 min.

La mezcla de reacción se vertió en 20 mL de agua, y se extrajo con 2x 20 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1x 20 mL de agua, 1x 20 mL de salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido naranja,  $m$  = 983 mg.

El sólido se trituró con diclorometano y éter de petróleo, se filtró y se secó a vacío a 45 °C durante la noche para proporcionar 493 mg de un polvo marrón (Rendimiento: 43%)

APCI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  = 199

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10,01 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,46 - 8,29 (m, 3H), 8,05 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H).

- 15 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinaldehído

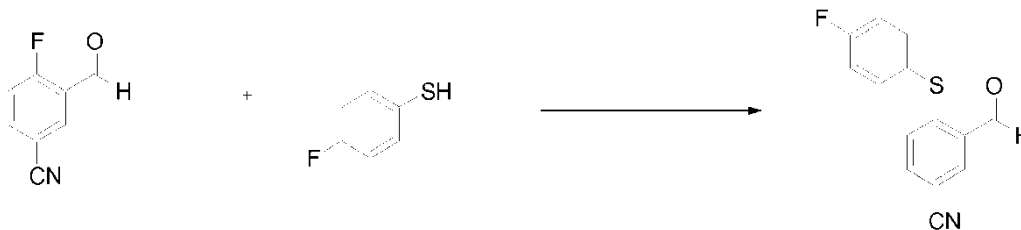


Aspecto del producto: sólido amarillo (Rendimiento: 49%)

APCI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  = 175

- 20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10,20 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,99 - 8,91 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,90 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H).

3-formil-4-(4-fluorofeniltio)benzonitrilo



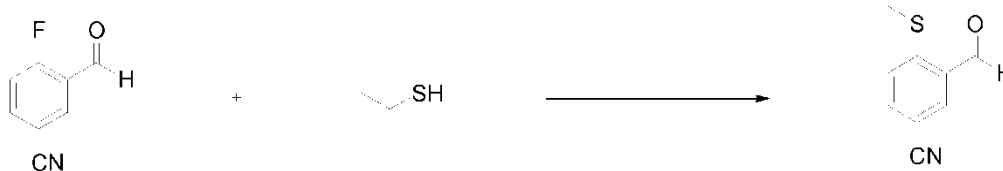
- 25 En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se suspendió 4-fluoro-3-formilbenzonitrilo (900 mg, 5,73 mmol) y carbonato potásico (872 mg, 6,31 mmol) en DMF (10 mL) para proporcionar una suspensión amarilla. Después se añadió 4-fluorobencenotiol (0,654 mL, 6,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua. El sólido se filtró, se lavó con agua y con una pequeña cantidad de DIPE, y después se secó a vacío para proporcionar 1,44 g de un sólido amarillo pálido (Rendimiento: 97%)

APCI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  = 257

- 30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10,12 (s, 1H), 8,49 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J$  = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,43 (ddd,  $J$  = 10,9, 6,0, 2,6 Hz, 2H), 6,80 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H).

Se prepararon los siguientes ejemplos según el método previo.

4-(etilio)-3-formilbenzonitrilo



Aspecto del producto: sólido amarillo (Rendimiento: 83%)

- 5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,07 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,08 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

4-(dimetilamino)-3-formilbenzonitrilo



Aspecto del producto: sólido naranja (Rendimiento: 96%)

- 10 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =175

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,88 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 6H).

4-(dietilamino)-3-formilbenzonitrilo

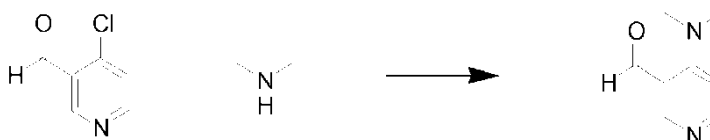


- 15 Aspecto del producto: sólido amarillo (Rendimiento: 83%)

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =203

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,91 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 4H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

4-dimetilamino-3-formil-piridina



- 20 Una mezcla de 4-cloronicotinaldehído (500 mg, 3,53 mmol), carbonato potásico (976 mg, 7,06 mmol) y dimetilamina en THF (2,65 mL, 5,30 mmol) se calentó a 80 °C durante 3 horas.

La CCF (eluyente EtOAc) no mostró más material de partida.

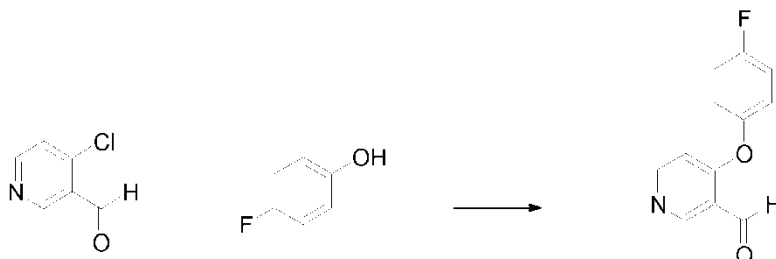
- 25 La mezcla de reacción se concentró a presión. La purificación mediante cromatografía rápida en una columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 90/10) proporcionó 0,48 g de un sólido amarillo pálido (Rendimiento: 90%)

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =151

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 2,99

(s, 6H).

4-fluorofenoxi-3-formilpiridina



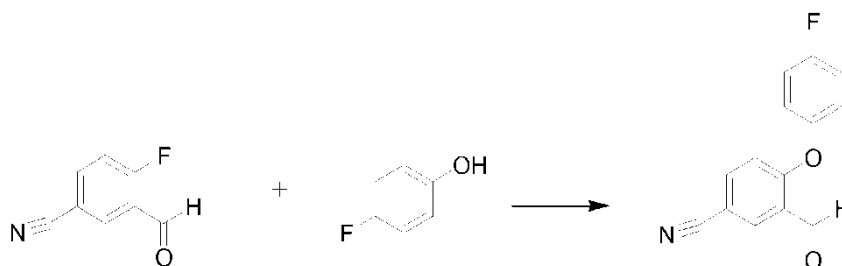
- 5 A una disolución de 4-fluorofenol (455 mg, 4,06 mmol) en THF [5 mL] se le añadió HNa (162 mg, 4,06 mmol). Después de agitar durante 0,5 horas, se añadió 4-cloronicotinaldeído (500 mg, 3,53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 horas.

Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y salmuera, se extrajo con MTBE, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 617 mg de un compuesto oleoso (Rendimiento: 64%)

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =218

- 10 Se preparó el siguiente ejemplo según el método previo.

4-fluorofenoxi-3-formilbenzonitrilo

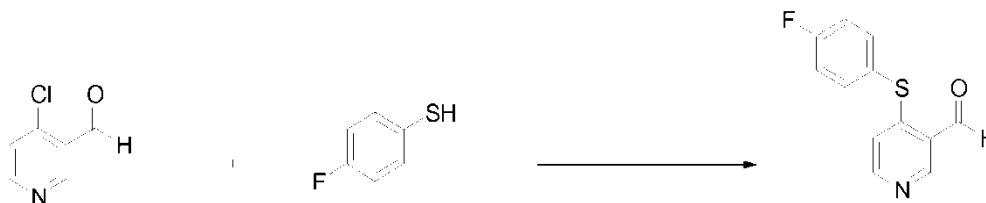


Aspecto del producto: sólido amarillo (Rendimiento: 64%)

APCI-MS: (M-H) = 240

- 15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,41 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

4-fluorofeniltio-3-formilpiridina



- 20 Una mezcla de 4-cloronicotinaldeído (500 mg, 3,53 mmol), carbonato potásico (537 mg, 3,89 mmol) y 4-fluorobenzenotiol (0,403 mL, 3,71 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 70 °C durante 1 h.

La mezcla de reacción se paró con agua, se extrajo con 3 x 20 mL de AcOEt, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite marrón. El aceite se trituró con 5 mL de DIPE para proporcionar 0,46 g de un sólido beige (Rendimiento: 55%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =234

- 25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,19 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el método previo.

4-(piridin-2-iltio)nicotinaldehído

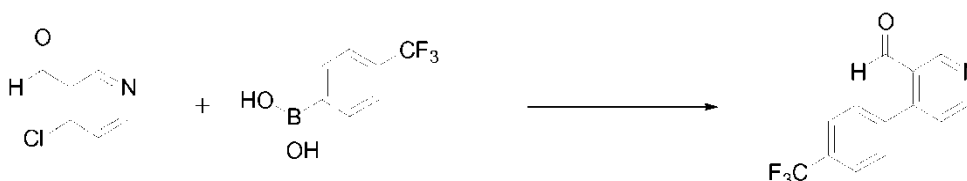


Aspecto del producto: sólido amarillo (Rendimiento: 61%)

5 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =217

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,18 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,68 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 6,5, 4,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

3-formil-4-(4-trifluorofenil)benzonitrilo



10 En un matraz en forma de pera de 50 mL con agitador magnético, se añadió sucesivamente 4-cloronicotinaldehído (500 mg, 3,53 mmol), ácido (4-trifluorometil)fenilborónico (671 mg, 3,53 mmol), trifenilfosfina (55,6 mg, 0,212 mmol), acetato de paladio(II) (47,6 mg, 0,212 mmol) y carbonato potásico (976 mg, 7,06 mmol), seguido de 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 85 °C durante 18 horas (la LC/MS no mostró material de partida).

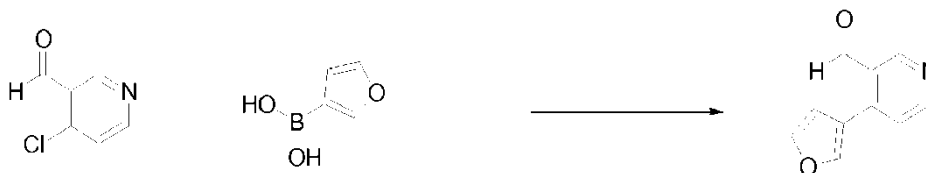
15 Se añadieron 20 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo. La mezcla se filtró sobre Celite y la torta se lavó con 20 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el disolvente se eliminó para proporcionar 890 mg de un aceite.

El aceite bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre SiO<sub>2</sub>, se eluyó con un 100% de diclorometano, y después con una mezcla 95/5 de diclorometano/acetona para proporcionar 370 mg de un sólido gris (Rendimiento: 42%)

20 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =252  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,00 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 5,1, 0,6 Hz, 1H)

Se preparó el siguiente ejemplo según el método previo.

25 4-(furan-3-il)nicotinaldehído



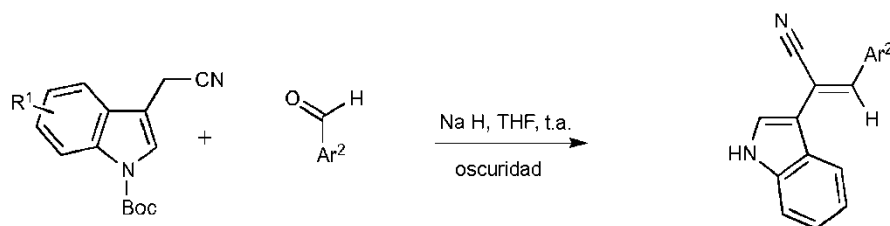
Aspecto del producto: sólido amarillo (Rendimiento: 64%)

LC-MS: (M+H)<sup>+</sup> =174

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,24 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,99 (s, 1H).

Preparación de los Ejemplos 2 a 53

Método A: Condensación de Knoevenagel



A una disolución de éster terc-butílico de ácido cianometil-indol-1-carboxílico (1 eq.) en THF se le añadió hidruro sódico (1,5 eq.) bajo una atmósfera de argón. El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el aldehído (1,2 eq.) se añadió en porciones.

5

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 o 48 horas, después se paró con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío. Cuando el compuesto deseado protegido con un grupo Boc permaneció en forma de un subproducto de la reacción, la mezcla de reacción se trató con una disolución de HCl en dioxano o una disolución acuosa de NaOH 1 N para completar la desprotección de Boc. Después, el residuo bruto se trituró con un mínimo de disolvente (MeOH o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o Et<sub>2</sub>O), se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O, y se secó a vacío durante 12 horas (en la oscuridad) para proporcionar el acrilonitrilo correspondiente.

10

Método B: Reacciones S<sub>N</sub>AR a partir de (*Z*)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo o (*Z*)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo:

15

A una disolución del derivado de 4-cloropiridina - (*Z*)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo o (*Z*)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (1 eq.) en MeOH, EtOH o isopropanol se le añadió KOH (2 a 5 eq.) bajo una atmósfera de argón. El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío. El producto bruto se purificó mediante trituración con AcOEt o mediante cromatografía rápida para proporcionar el derivado S<sub>N</sub>AR.

20

Método C: Reacciones S<sub>N</sub>AR a partir de (*Z*)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo o (*Z*)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo:

25

A una disolución del derivado de 4-cloropiridina - (*Z*)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (1 eq.) en DMF se le añadió NaSMe o NaSEt (2 eq.) bajo una atmósfera de argón. El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío. El producto bruto se purificó mediante trituración con AcOEt para proporcionar el derivado S<sub>N</sub>AR.

Método D: Reacciones S<sub>N</sub>AR a partir de (*Z*)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo o (*Z*)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo:

30

A una disolución del derivado de 4-cloropiridina - (*Z*)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (1 eq.) en DMF se le añadió ariltiol (1,1 eq.) y carbonato sódico o potásico (2 eq.) bajo una atmósfera de argón. El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío. El producto bruto se purificó mediante trituración con AcOEt para proporcionar el derivado S<sub>N</sub>AR.

35 Método E: Isómeros E

Los isómeros *Z* se disolvieron en etanol y se sometieron a una lámpara halógena de 150 W con un flujo continuo de argón hasta que no quedó más material de partida (CCF). Después se concentró la disolución y el residuo se purificó mediante cromatografía con C18 para proporcionar el compuesto del título.

Método F: Síntesis de (*Z*)-2-(6-X-1*H*-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo

40

A una disolución de 6-X-3-(cianometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1 eq) en THF se le añadió NaH (eq). La mezcla resultante se agitó 10 min a temperatura ambiente, y se añadió 4-metoxinicotinaldehído (1,3 eq) con una gota de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente protegida de la luz. La reacción se paró con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió con THF y se añadió NaOH 2,5 M. El sistema se agitó a temperatura ambiente protegido de la luz, se diluyó con AcOEt, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se resuspendió con una cantidad mínima de AcOEt y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

45

Método G: Síntesis de 1-óxido de (*Z*)-3-(2-(5-X-1*H*-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxipiridina

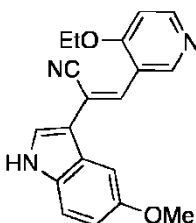
A una disolución de (*Z*)-2-(5-*X*-1*H*-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo en THF se le añadió *m*-CPBA (1 eq), la mezcla resultante se agitó 12 h a temperatura ambiente, protegida de la luz, y se añadió una porción nueva de *m*-CPBA (0,5 eq). Después de otras 4 h de agitación, la mezcla se concentró y el residuo se trituró en AcOEt y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

5 Método H: Síntesis de (*Z*)-3-(2-(5-*X*-1*H*-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo

A una disolución de 5-*X*-3-(cianometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1 eq) en THF se le añadió NaH (3 eq). La mezcla resultante se agitó 10 min a temperatura ambiente, y se añadió 3-formil-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo (1 eq) con una gota de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente protegida de la luz. La reacción se paró con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió con THF y se añadió NaOH 2,5 M. El sistema se agitó a temperatura ambiente protegido de la luz, se diluyó con AcOEt, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 100 : 0 a 90 : 10) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

(*Z*)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo



15

Método B: (*Z*)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (50 mg), KOH (45 mg) y EtOH (1,5 mL). Trituración con AcOEt. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 67%).

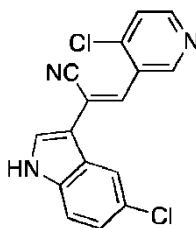
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 320

<sup>1</sup>H RMN (Acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 9,05 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11 (d J = 5,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

20

Ejemplo 3

(*Z*)-2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)acrilonitrilo



25 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terc-butilo (670 mg). Hidruro sódico (138 mg). THF 17 mL. 4-cloronicotinaldehído (457 mg). Trituración del producto bruto con MeOH. Aspecto del producto puro: sólido naranja. (Rendimiento: 38%)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 314

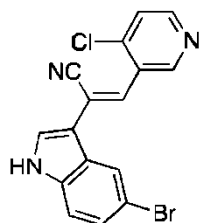
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 12,1 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,3 (dd, 1H).

30

Ejemplo 4

(*Z*)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)acrilonitrilo





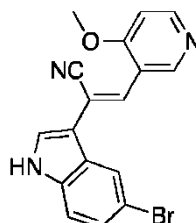
Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg). Hidruro sódico (100 mg). THF 17 mL. 4-cloronicotinaldehído (355 mg). Trituración del producto bruto con diclorometano y después lavado con metanol y éter. Aspecto del producto puro: sólido marrón-naranja. (Rendimiento: 50%)

5 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 358

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 12,1 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,4 (dd, 1H).

Ejemplo 5

(Z)-2-(bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



10

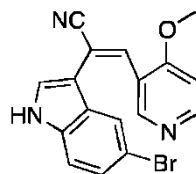
Método B: (Z)-2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (80 mg), KOH (25 mg), MeOH (5 mL) y THF (2 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. Purificación mediante cromatografía rápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 a 96/3). Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 66%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 354

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 11,96 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplo 5b

(E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



20

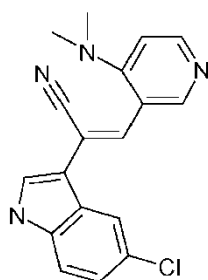
Método E: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(2-metoxifenil)acrilonitrilo (30 mg). EtOH (40 mL). Tiempo de reacción: 18 h. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 40%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 354

25 <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,31 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 6

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



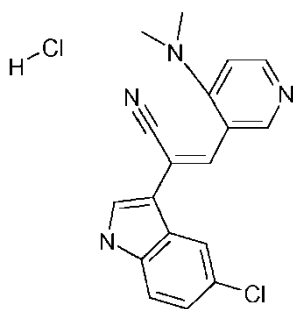
Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg). Hidruro sódico (28,9 mg). THF 2 mL. 4-dimetilaminonicotinaldehído (93 mg). Trituración del producto bruto con agua y éter diisopropílico. Aspecto del producto: sólido amarillo pálido (Rendimiento: 82%)

5 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =323

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 11,92 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 1,16 - 1,10 (m, 0,33H), 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 5,6H).

Ejemplo 7

10 (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)acrilonitrilo, hidrocioruro



En un matraz en forma de pera de 25 mL, se disolvió (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)acrilonitrilo (60 mg, 0,186 mmol) en etanol (1 mL) y diclorometano (0,5 mL) para proporcionar una disolución amarilla, seguido de la adición de HCl del 37% en agua (0,015 mL, 0,186 mmol).

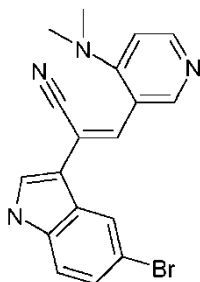
15 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 67 mg de un sólido amarillo (Rendimiento: 100%)

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =323

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 14,47 - 13,49 (m, 1H), 12,09 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 6H).

20 Ejemplo 8

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)acrilonitrilo



Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg). Hidruro sódico (25 mg). THF 2 mL. 4-dimetilaminonicotinaldehído (81 mg). Trituración del producto bruto con agua y etanol. Aspecto del producto: sólido

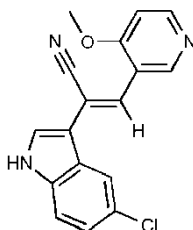
amarillo pálido (Rendimiento: 61%)

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 367

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 11,92 (s, 0,9H), 11,85 - 11,77 (m, 0,1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 6,89 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,92 (s, 5,6H), 2,85 (s, 0,4H).

Ejemplo 9

(Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



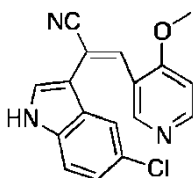
10 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (276 mg). THF 7 mL. Hidruro sódico (57 mg), 4-metoxipiridin-3-carboxaldehído (156 mg). Tiempo de reacción 24 horas. Trituración del producto bruto con MeOH. Aspecto del producto puro: sólido naranja. (Rendimiento: 35%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 310

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 11,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

15 Ejemplo 9b

(E)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



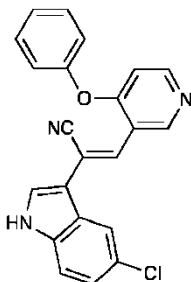
Método E: (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(2-metoxifenil)acrilonitrilo (20 mg). EtOH (35 mL). Tiempo de reacción: 8 h. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 30%).

20 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 310

<sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,31 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 10

(Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-fenoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



25 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg). THF 6 mL. Hidruro sódico (40 mg), 4-fenoxipiridin-3-carboxaldehído (160 mg). Tiempo de reacción 24 horas. No se extrajo la mezcla de reacción. Se formó un precipitado en la mezcla de reacción, se filtró y se lavó con éter. Trituración del precipitado con MeOH. Aspecto del

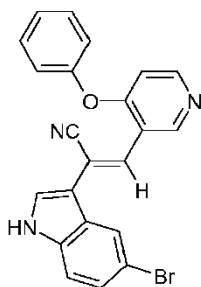
producto puro: sólido naranja-amarillo. (Rendimiento: 73%).

ESI-MS: (M-H) = 370

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,98 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,35 - 7,2 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 8,7, 1H), 6,75 (d, J = 5,7 Hz, 1H).

5 Ejemplo 11

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-fenoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (224 mg). THF 4,9 mL. Hidruro sódico (40 mg), 4-fenoxipiridin-3-carboxaldehído (160 mg). Tiempo de reacción 24 horas. Trituración del producto bruto con MeOH. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 18,7%).

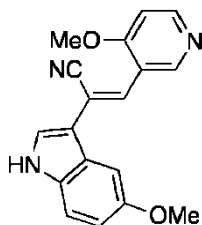
10

ESI-MS: (M-H) = 414

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 12,01 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,4- 7,25 (m, 4H), 6,76 (d, J = 5,7 Hz, 1H).

Ejemplo 12 (ejemplo de referencia)

15 (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



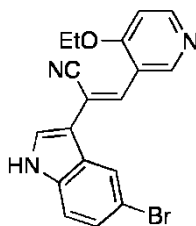
Método B: (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (50 mg), KOH (45 mg) y MeOH (1,5 mL). Trituración con AcOEt. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 71%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 306

20 <sup>1</sup>H RMN (Acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 9,02 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,9 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 13

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-etoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



25

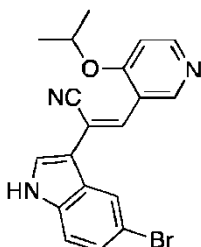
Método B: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (40 mg), KOH (31 mg), EtOH (5 mL). Trituración con AcOEt. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 76%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 368

<sup>1</sup>H RMN (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 9,06 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 14

- 5 (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-isopropoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



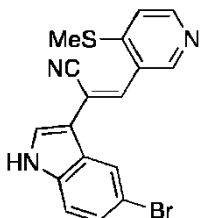
Método B: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (70 mg), KOH (55 mg), isopropanol (2 mL). Purificación mediante cromatografía rápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 a 95/5). Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 20%).

- 10 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 382

<sup>1</sup>H RMN (MeOD, 300 MHz) δ ppm: 9,02 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,93 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 15

- 15 (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(metiltio)piridin-3-il)acrilonitrilo



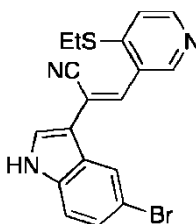
Método C: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (80 mg), NaSMe (31 mg), DMF (1 mL). Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 61%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 370

- 20 <sup>1</sup>H RMN (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 11,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

Ejemplo 16

- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(etiltio)piridin-3-il)acrilonitrilo



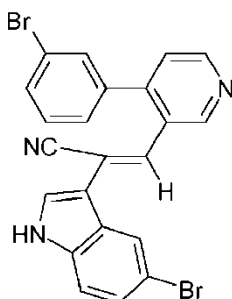
- 25 Método C: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (80 mg), NaSEt (37 mg), DMF (1 mL). Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 70%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 384

$^1\text{H}$  RMN (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 11,13 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 3,21 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

## Ejemplo 17

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(3-bromofenil)piridin-3-il)acrilonitrilo



5

Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg). THF 6,6 mL. Hidruro sódico (54 mg), 4-(3-bromofenil)-3-piridincarboxaldehído (328 mg). Tiempo de reacción 24 horas. Trituración del producto bruto con MeOH. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 65%).

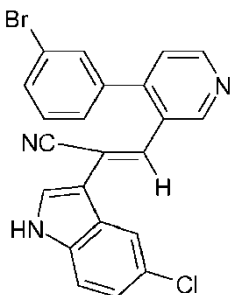
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 478

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 11,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79-7,68 (m, 3H), 7,65-7,43 (m, 5H), 7,32 (dd, 1H).

## Ejemplo 18

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

15 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (266 mg). THF 6,8 mL. Hidruro sódico (55 mg), 4-(3-bromofenil)-3-piridincarboxaldehído (336 mg). Tiempo de reacción 24 horas. Trituración del producto bruto con MeOH. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 52%).

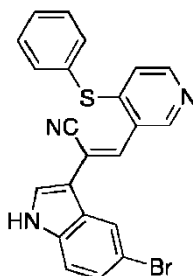


ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 434

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 11,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81-7,68 (m, 3H), 7,66-7,46 (m, 5H), 7,22 (dd, 1H).

## Ejemplo 19

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(feniltio)piridin-3-il)acrilonitrilo



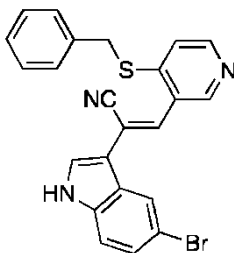
Método D: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (80 mg), tiofenol (25 µl), carbonato sódico (47 mg), DMF (1 mL). Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 53%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 432

5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 12,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,7 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

Ejemplo 20

(Z)-3-(4-(benciltio)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acrilonitrilo



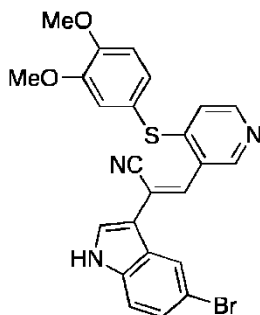
10 Método D: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (50 mg), mercaptano de bencilo (18 µL), carbonato sódico (30 mg), DMF (1 mL). Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 47%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 446

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 12,01 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 4,47 (s, 2H).

15 Ejemplo 21

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-((3,4-dimetoxifenil)tio)piridin-3-il)acrilonitrilo



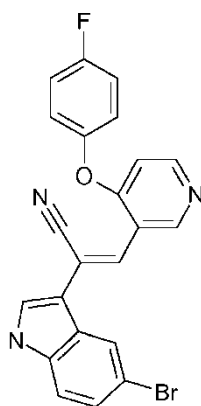
Método D: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloro-3-il)acrilonitrilo (61 mg), 3,4-dimetoxitiofenol (37 µL), carbonato sódico (36 mg), DMF (1 mL). Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 50%).

20 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 492

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 12,05 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 22

25 (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)acrilonitrilo



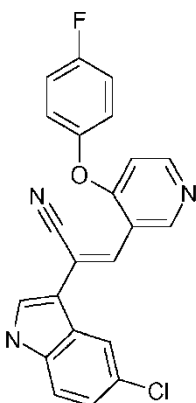
Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg). THF 2 mL. Hidruro sódico (31,7 mg), 4-(4-fluorofenil)-3-piridincarboxaldehído (148 mg). Tiempo de reacción 1h30. Trituración del producto bruto con DCM. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 10%).

5 LC-MS: (M+H)<sup>+</sup> =434

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 12,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 5H), 6,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H).

Ejemplo 23

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



10

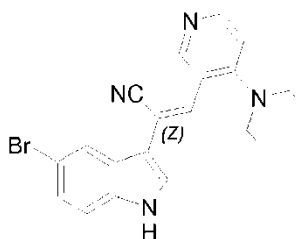
Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg). THF 2 mL. Hidruro sódico (35,1 mg), 4-(4-fluorofenil)-3-piridincarboxaldehído (163 mg). Tiempo de reacción 1 hora 30 minutos. Trituración del producto bruto con DCM. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 82%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =390

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8,98 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,9 Hz, 4H), 7,24 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H).

Ejemplo 24

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dietilamino)piridin-3-il)acrilonitrilo





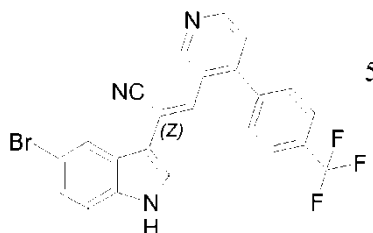
Método A: Aspecto del producto: sólido amarillo (Rendimiento: 60%)

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =395

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 11,93 (s, 0,83H), 11,88 - 11,76 (m, 0,12H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 - 7,21 (m, 2H), 6,93 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 4H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 25

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)acrilonitrilo



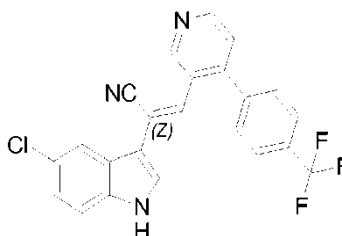
10 Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg). THF 3 mL. Hidruro sódico (20,05 mg), 4-(4-trifluorometilfenil)-3-piridincarboxaldehído (108 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Purificación mediante cromatografía en una columna Rediseq 24 g de 20-40 μm, elución con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH desde 100/00 hasta 95/05. Disolución del sólido en EtOH (3 mL) y agua (0,3 mL) y concentración en un evaporador Genevac para eliminar las trazas de disolvente. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 57%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =468

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 12,19 - 11,57 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,80 - 8,61 (d, 1H), 7,66 (m, 11H).

Ejemplo 26

(Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)acrilonitrilo



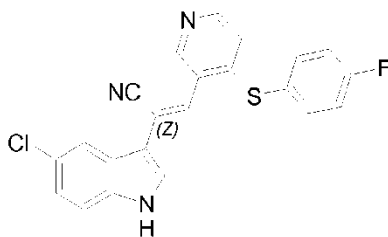
20 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg). THF 3 mL. Hidruro sódico (23,11 mg), 4-(4-trifluorometilfenil)-3-piridincarboxaldehído (124 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Purificación mediante cromatografía en una columna Rediseq 24 g de 20-40 μm, elución con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH desde 100/00 hasta 95/05. Disolución del sólido en EtOH (3 mL) y agua (0,3 mL) y concentración en un evaporador Genevac para eliminar las trazas de disolvente. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 68%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =424

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 12,40 - 11,44 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,16 (m, 11H).

Ejemplo 27

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



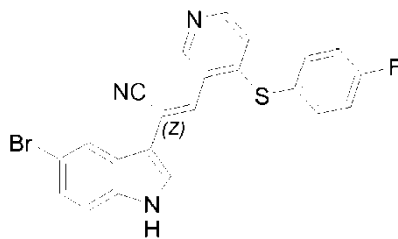
Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg). THF 2 mL. Hidruro sódico (28,9 mg), 4-(4-fluorofeniltio)-3-piridincarboxaldehído (144 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Trituración del producto bruto con heptano y éter diisopropílico. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 42%).

5 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =406

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8,79 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,68 (s, 4H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

Ejemplo 28

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



10

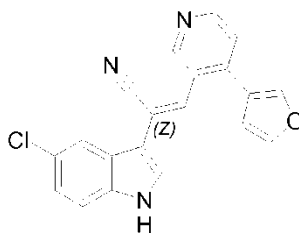
Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg). THF 2 mL. Hidruro sódico (25,06 mg), 4-(4-fluorofeniltio)-3-piridincarboxaldehído (125 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Trituración del producto bruto con heptano y éter. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 32%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =450

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 11,98 (sl, 1H), 8,82 - 8,74 (m, 1H), 8,43 - 8,35 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 3H), 7,44 (qd, J = 8,6, 7,1 Hz, 4H), 6,80 - 6,73 (m, 1H).

Ejemplo 29

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



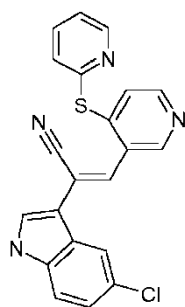
20 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg). THF 3 mL. Hidruro sódico (17,33 mg), 4-(furan-3-il)nicotinaldehído (107 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Trituración del producto bruto con heptano y éter diisopropílico. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 21%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =346

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 11,99 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H).

Ejemplo 30

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



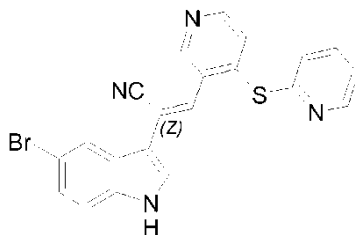
Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg). THF 2 mL. Hidruro sódico (28,9 mg), 4-(piridin-2-il)tio-nicotinaldehído (134 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Trituración del producto bruto con heptano y éter diisopropílico. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 55%).

5 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =389

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 9,00 (s, 1H), 8,60 - 8,52 (m, 1H), 8,48 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,0, 5,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H).

Ejemplo 31

10 (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)acrilonitrilo

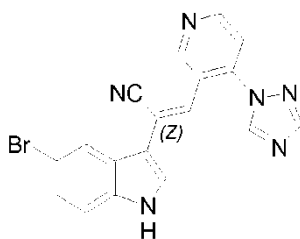


Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg). THF 2 mL. Hidruro sódico (25,06 mg), 4-(piridin-2-il)tio-nicotinaldehído (116 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Trituración del producto bruto con heptano y éter. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 65%).

15 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =433 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,00 (s, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1H), 8,52 - 8,46 (m, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,78 (ddd, J = 9,5, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 2H).

Ejemplo 32

(Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acrilonitrilo



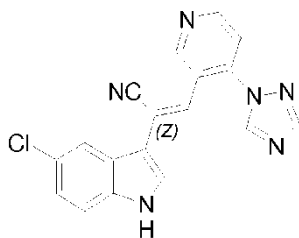
20 Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg). THF 2 mL. Hidruro sódico (25,06 mg), 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinaldehído (118 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Trituración del producto bruto con etanol. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 32%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =391

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 12,00 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (s, 3H), 7,52 - 7,29 (m, 2H).

Ejemplo 33

(Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)acrilonitrilo



5 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg). THF 5 mL. Hidruro sódico (28,9 mg), 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinaldehído (136 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Purificación mediante cromatografía rápida en una columna Redisep 24g de 20-40  $\mu$ m, gradiente desde un 100% de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH (90/10). Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 33%).

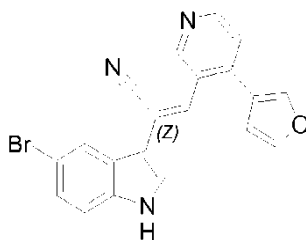
Aspecto del producto: sólido amarillo (Rendimiento: 33%)

APCI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 347$

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 12,32 - 11,49 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,15 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,66 - 8,57 (m, 0,1H), 8,46 - 8,25 (m, 1H), 8,03 - 7,71 (m, 4H), 7,59 - 7,35 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 34

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)acrilonitrilo



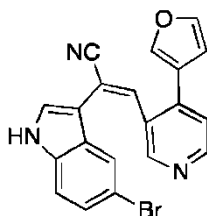
15 Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg). THF 3 mL. Hidruro sódico (15,03 mg), 4-(furan-3-il)nicotinaldehído (93 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Trituración del producto bruto con agua y NaOH. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 27%).

APCI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 390$

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 11,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 2H), 7,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

Ejemplo 34b

(E)-2-(bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)acrilonitrilo



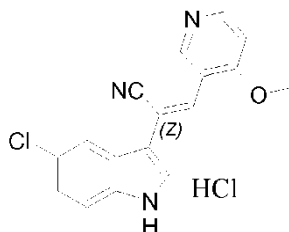
25 Método E: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)acrilonitrilo (20 mg). EtOH (40 mL). Tiempo de reacción: 8 h. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 60%).

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 390$

$^1\text{H}$  RMN (metanol- $d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 8,37 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (s, 1H).

## Ejemplo 35

(Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo, hidrocloreto



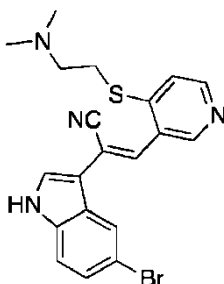
5 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg). THF 5 mL. Hidruro sódico (57,8 mg), 4-metoxinicotinaldehído (170 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Trituración del producto bruto con DCM y HCl 4 N en dioxano. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 81%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 310

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 12,18 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H).

## 10 Ejemplo 36

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-((2-dimetilamino)etil)tio)piridin-3-il)acrilonitrilo



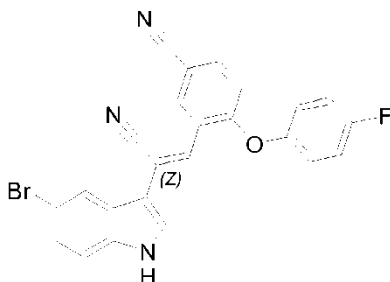
15 Método D: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)acrilonitrilo (50 mg). DMF 2,0 mL. Carbonato potásico (64 mg), hidrocloreto de 2-(dimetil)aminoetanotiol (25 mg). Tiempo de reacción 12 horas a 60 °C. Trituración del producto bruto con AcOEt. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 50%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 428

<sup>1</sup>H RMN (Acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 11,14 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 3,33 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,28 (s, 6H).

## Ejemplo 37

20 (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo



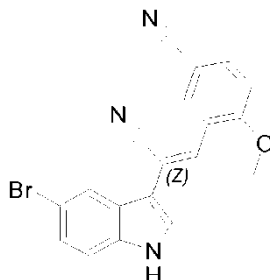
25 Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg). THF 2,0 mL. Hidruro sódico (16,71 mg), 3-ciano-4-fluorofenoxi-benzaldehído (102 mg). Tiempo de reacción 1 hora 30 minutos. Purificación mediante cromatografía rápida, eluyente de éter de petróleo/MTBE. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 48%).

APCI-MS: (M-H) = 456

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12,02 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 15,3, 7,0 Hz, 5H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Ejemplo 38

- 5 (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



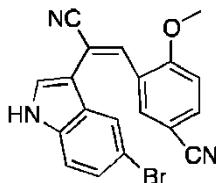
- Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,447 mmol), 2 mL de THF, NaH (25,06 mg, 0,626 mmol), 3-formil-4-metoxibenzonitrilo (88 mg, 0,537 mmol). Tiempo de reacción 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó sucesivamente con agua, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DIPE y acetonitrilo y se secó a vacío para proporcionar 55 mg de un sólido amarillo (Rendimiento: 30%)

APCI-MS: (M-H) = 376

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11,99 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60 - 7,15 (m, 3H), 3,97 (s, 3H).

Ejemplo 38b

- 15 (E)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



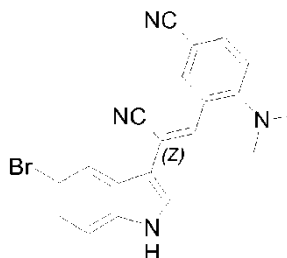
Método E: (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (20 mg). EtOH (40 mL). Tiempo de reacción: 8 h. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 60%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 379

- 20 <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ ppm: 7,61 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 3,91 (s, 3H).

Ejemplo 39

- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo



- 25 Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg). THF 2,5 mL. Hidruro sódico (11,55 mg), 3-ciano-4-dimetilamino-benzaldehído (73,3 mg). Tiempo de reacción 16 horas. Cromatografía en columna rápida de gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo). Aspecto del producto purificado: sólido amarillo. (Rendimiento:

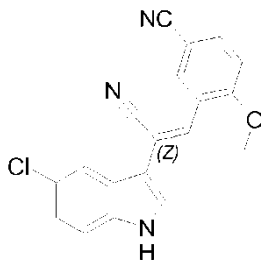
33%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =391

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11,98 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,89 (s, 6H).

Ejemplo 40

(Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzoitrilo



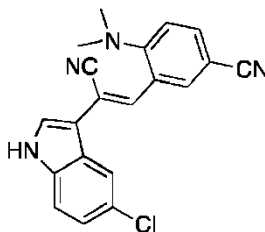
10 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg). THF 2,0 mL. Hidruro sódico (35,1 mg), 3-ciano-4-metoxibenzaldehído (124 mg). Tiempo de reacción 1 hora 30 minutos. Cromatografía en columna rápida de gel de sílice (éter de petróleo/DIPE) y trituración del producto purificado con acetonitrilo. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 40%).

APCI-MS: (M-H) = 332

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 22,2, 9,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H).

Ejemplo 41

(Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzoitrilo



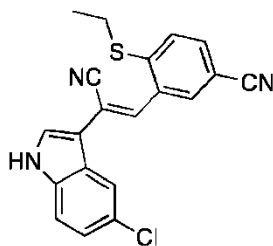
20 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg). THF 2,0 mL. Hidruro sódico (35,1 mg), 3-ciano-4-dimetilaminobenzaldehído (134 mg). Tiempo de reacción 1 hora 30 minutos. Cromatografía en columna rápida de gel de sílice (éter de petróleo/DIPE) y trituración del producto purificado con acetonitrilo. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 33%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> =347

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11,95 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 2H), 7,30 - 7,09 (m, 2H), 2,89 (s, 6H).

Ejemplo 42

(Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(etilio)benzoitrilo



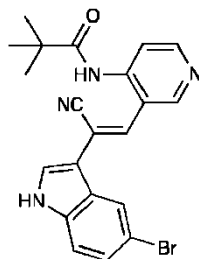
- 5 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg). THF 2,0 mL. Hidruro sódico (35,1 mg), 3-ciano-4-etiltiobenzaldehído (145 mg). Tiempo de reacción 1 hora 30 minutos. Cromatografía en columna rápida de gel de sílice (éter de petróleo/DIPE) y trituración del producto purificado con acetonitrilo. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 36%).

APCI-MS: (M-H) = 362

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12,04 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 3,18 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

10 Ejemplo 43

(Z)-N-(3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)piridin-4-il)pivalamida



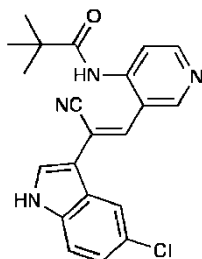
- 15 Método A: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg). THF 6 mL. Hidruro sódico (54 mg), N-(formil-piridin-4-il)-2,2-dimetil-propionamida (258 mg). Tiempo de reacción 24 horas. Cromatografía en columna rápida de gel de sílice (elución con cicloheptano/AcOEt: 1/1 a 1/9) y trituración con metanol. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 13%).

ESI-MS: (M-H) = 421

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 11,98 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 1,25 (s, 9H).

20 Ejemplo 44

(Z)-N-(3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)piridin-4-il)pivalamida



- 25 Método A: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg). THF 6 mL. Hidruro sódico (62 mg), N-(formil-piridin-4-il)-2,2-dimetil-propionamida (298 mg). Tiempo de reacción 24 horas. La cromatografía en columna rápida de gel de sílice (elución con cicloheptano/AcOEt: 1/1 a 1/9) del residuo proporcionó el acrilonitrilo correspondiente en forma de un sólido amarillo (Rendimiento: 18%).

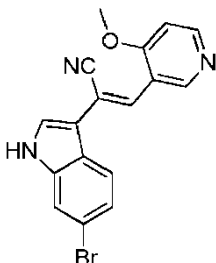
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 379



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 11,98 (s, 1H), 9,49 (sl, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 1,22 (s, 9H).

Ejemplo 45

(Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



5

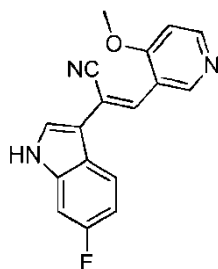
Método F: 6-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (84,0 mg), NaH (10,0 mg). THF (2 mL). 10 min a t.a. 4-metoxinicotinaldehído (41,0 mg). 12 h a t.a. Trituración del producto bruto en AcOEt. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 35%).

ESI-MS: (M+H) $^+$  = 356

10  $^1\text{H}$  RMN (metanol- $d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 8,95 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,06 (s, 3H).

Ejemplo 46

(Z)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



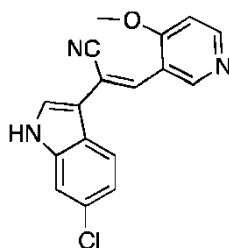
15 Método F: 6-fluoro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (98,0 mg), NaH (18,0 mg). THF (3 mL). 10 min a t.a. 4-metoxinicotinaldehído (58,0 mg). 12 h a t.a. Trituración del producto bruto en AcOEt. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 43%).

ESI-MS: (M+H) $^+$  = 294

20  $^1\text{H}$  RMN (metanol- $d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 8,30 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 47

(Z)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



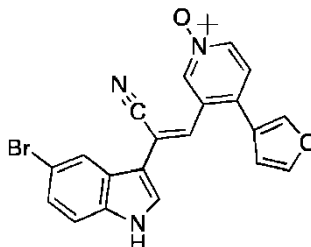
25 Método F: 6-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg), NaH (18,0 mg). THF (3 mL). 10 min a t.a. 4-metoxinicotinaldehído (56,0 mg). 12 h a t.a. NaOH 2,5 M (1,5 mL). 12 h a t.a. Trituración del producto bruto en AcOEt. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 42%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 310

<sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,95 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 4,06 (s, 3H).

Ejemplo 48

5 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(furan-3-il)piridina



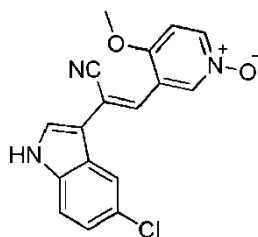
Método G: (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)acrilonitrilo (30,0 mg), m-CPBA (28,0 + 15,0 mg). THF (1,0 mL). 16 h a temperatura ambiente. Trituración del producto bruto en AcOEt. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 72%).

10 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 408

<sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,83 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,54-7,33 (m, 1H), 6,86 (s, 1H).

Ejemplo 49

1-óxido de (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxipiridina



15

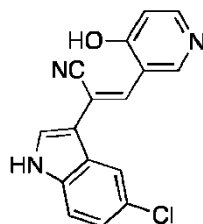
Método G: (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (30,0 mg), m-CPBA (33,0 + 16,0 mg). THF (1,5 mL). 16 h a temperatura ambiente. Trituración del producto bruto en AcOEt. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 80%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 326

20 <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,84 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,11 (s, 3H).

Ejemplo 50

(Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-hidroxipiridin-3-il)acrilonitrilo



25 A una disolución de (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (30,0 mg, 1 eq) en NMP (0,2 mL) se le añadió LiCl (41,0 mg, 10 eq) y ácido p-toluenosulfónico (166,0 mg, 10 eq). La mezcla resultante se agitó 1h30 a 180 °C y después se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se resuspendió con una cantidad

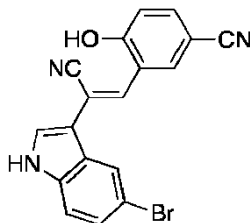
mínima de AcOEt y se filtró para proporcionar 18,0 mg del compuesto del título (Rendimiento: 95%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 297

<sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ ppm: 9,02 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,23 (d, 1H).

5 Ejemplo 51

(Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-hidroxibenzonitrilo



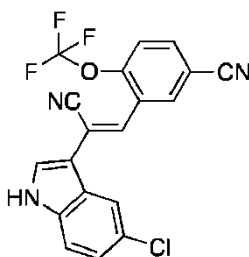
10 A una disolución de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (30,0 mg, 1 eq) en NMP (0,2 mL) se le añadió LiCl (33,0 mg, 10 eq) y ácido p-toluenosulfónico (136,0 mg, 10 eq). La mezcla resultante se agitó 1h30 a 180 °C y después se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 100 : 0 hasta 90 : 10) para proporcionar 15,0 mg del compuesto del título (Rendimiento: 52%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 366

15 <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,53 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,45-7,13 (m, 3H).

Ejemplo 52

(Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometil)benzonitrilo



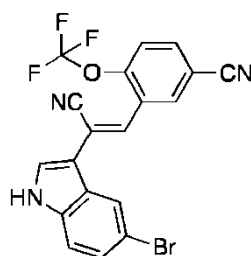
20 Método H: 5-cloro-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1 eq), NaH (3 eq), 3-formil-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo (1 eq). Temperatura ambiente protegido de la luz. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 20%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 387

<sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,49 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58-7,42 (m, 2H), 7,28 (d, 1H).

25 Ejemplo 53

(Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometil)benzonitrilo



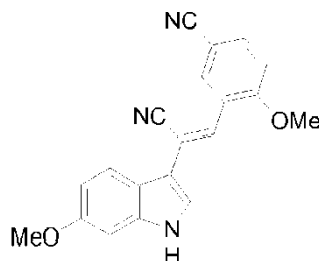
Método H: 5-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1 eq), NaH (3 eq), 3-formil-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo (1 eq). Temperatura ambiente protegido de la luz. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 39%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 433

- 5 <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H).

Ejemplo 54 (ejemplo de referencia)

(Z)-3-(2-ciano-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)vinil)-4-metoxibenzonitrilo



- 10 Método A: 3-(cianometil)-6-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg), 3-formil-4-metoxibenzonitrilo (103 mg), NaH (34 mg), THF (2 ml). Tiempo de reacción 2 horas a T.A. Se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se trituró con éter dietílico. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 18%)

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 330

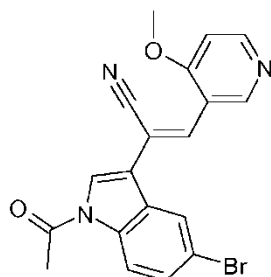
- 15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 11,61 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Algunos compuestos de los ejemplos previos se han sometido a ensayos que han demostrado su relevancia específica como inhibidores de MKI<sub>p</sub>2, y sus efectos citotóxicos sobre las células cancerosas humanas.

Preparación de los Ejemplos 55 a 79

- 20 Ejemplo 55

(Z)-2-(1-acetil-5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



- 25 A una disolución de (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (50,0 mg, 1 eq) en THF (4 mL) se le añadió piridina (1 mL), NEt<sub>3</sub> (0,085 mL, 4,5 eq), DMAP (8,8 mg, 0,5 eq) y cloruro de acetilo (0,044 mL, 3,6 eq). La mezcla resultante se agitó 48 h a T.A., después se neutralizó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se resuspendió con una cantidad mínima de MeOH y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (36,0 mg, 65%).

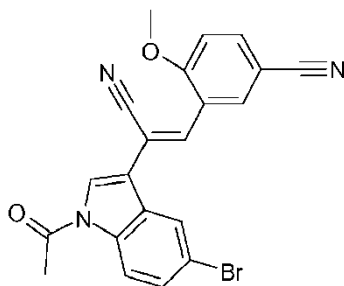
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 396

- 30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9 Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

Se preparó el siguiente ejemplo según el método previo.

Ejemplo 56

(Z)-3-(2-(1-acetil-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



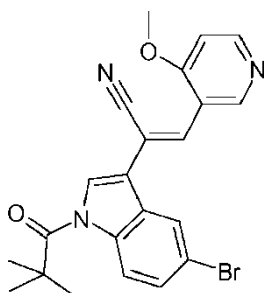
5 (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (30 mg), THF (2,4 ml), piridina (0,6 mL),  $\text{NEt}_3$  (0,051 mL, 4,5 eq), DMAP (5,3 mg, 0,5 eq) y cloruro de acetilo (0,027 mL, 3,6 eq). Tiempo de reacción 48 horas. Se extrajo con AcOEt, se precipitó con MeOH. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 40%).

ESI-MS:  $(2M)^+ = 839$

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,30 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 57

10 (Z)-2-(5-bromo-1-pivaloil-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



15 A una disolución de (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (30,0 mg, 1 eq) en THF (1 mL) se le añadió NaH (6,7 mg, 2 eq), la mezcla se agitó 10 min a temperatura ambiente y se añadió cloruro de pivaloilo (0,011 mL, 1,1 eq). La disolución resultante se agitó 3 h a temperatura ambiente, se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (37,0 mg, 100%).

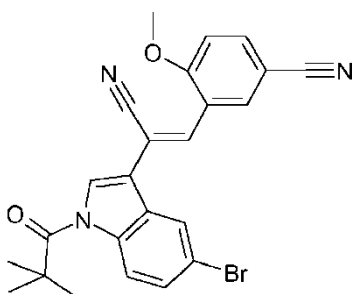
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 438$

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9,20 (s, 1H), 8,82 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 9,0$  Hz, 1,9 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

20 Los siguientes ejemplos se prepararon según el método previo.

Ejemplo 58

(Z)-3-(2-(5-bromo-1-pivaloil-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



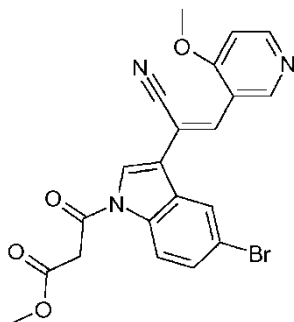
(Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (500 mg), THF (16 ml), NaH al 60% en aceite (0,105 g, 2 eq), cloruro de pivaloilo (0,216 mg, 1,35 eq). Tiempo de reacción 12 horas. Se vertió en AcOEt. Aspecto del producto puro: sólido blanco. (Rendimiento: 100%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 462

- 5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 8,39 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,9 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 59

(Z)-3-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropanoato de metilo



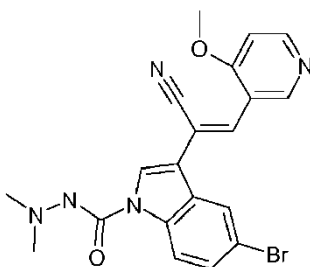
- 10 (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (100,0 mg), THF (4 mL), NaH al 60% en aceite (0,01 g, 1 eq), cloruro de metilmalonilo (0,042 g, 1,1 eq). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación mediante cromatografía de gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (100 : 0 hasta 90 : 10). Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 72%).

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 454

- 15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76-7,60 (m, 2H), 7,48-7,29 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 2H).

Ejemplo 60

(Z)-5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-il)vinil)-N',N'-dimetil-1H-indol-1-carbohidrazida



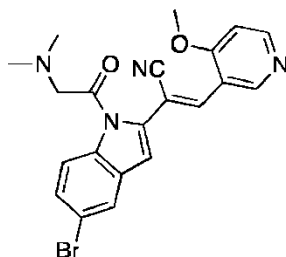
- 20 A una mezcla de (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (50,0 mg, 1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió DIPEA (0,024 mL, 1 eq) y trifosgeno (64,0 mg, 0,37 eq). La mezcla se agitó 20 min a temperatura ambiente y se añadió una disolución de dimetilhidrazina (0,011 mL, 1 eq), DIPEA (0,024 mL, 1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 100 : 0 hasta 90 : 10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (61%).

25 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 440

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,34-8,27 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,56 (s, 6H).

Ejemplo 61

(Z)-2-(5-bromo-1-(2-(dimetilamino)acetil)-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo



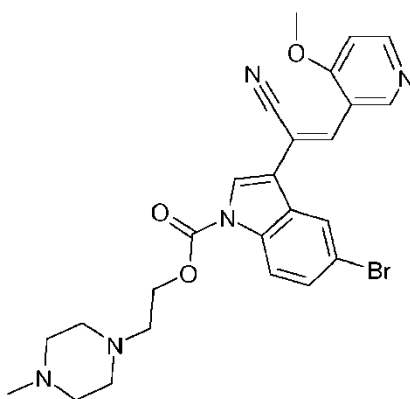
A una mezcla de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxipiridina (60 mg) en DMF (2 ml) se le añadió ácido 2-(dimetilamino)acético (28 mg), PyBOP (132 mg), TEA (48  $\mu$ l). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 horas, se vertió en agua y se filtró. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 87%).

5 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 438

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,89 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,54 (s, 6H).

Ejemplo 62

5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-yl-vinil)-1H-indol-1-carboxilato de (Z)-2-(4-metilpiperazin-1-yl)etilo



10

A una mezcla de (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-yl)-3-(4-metoxipiridin-3-yl)acrilonitrilo (30,0 mg, 1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) se le añadió NaH (7,0 mg, 1,2 eq). La mezcla se agitó 10 min a temperatura ambiente y se añadió trifosgeno (15,6 mg, 0,37 eq). La mezcla se agitó 3 h a temperatura ambiente y se añadió una disolución de 2-(4-metilpiperazin-1-yl)etanol (11,0 mg, 1 eq), DIPEA (0,024 mL, 1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 100 : 0 hasta 90 : 10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (41%).

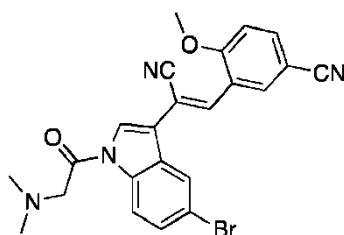
15

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 524

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8,95 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48-7,29 (m, 2H), 7,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,69 (t, J = 6,0 Hz), 2,74-2,40 (m, 6H), 2,29 (s, 4H).

20 Ejemplo 63

((Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(dimetilamino)acetil)-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



(Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (100 mg), DMF (2 ml), ácido 2-(dimetilamino)acético

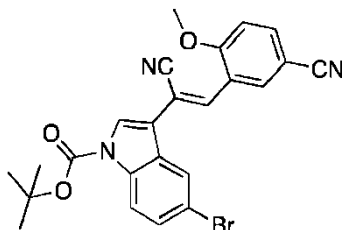
(34 mg), PyBOP (206 mg), TEA (74  $\mu$ l). Tiempo de reacción 2 horas. Se vertió en agua y éter diisopropílico. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 82%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 462

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,38 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 10,2 Hz, 5H), 2,38 (s, 6H).

Ejemplo 64

(Z)-5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



10 Una mezcla de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (150 mg), dicarbonato de di-terc-butilo (104 mg), DMAP (5 mg) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a T.A. durante 0,25 h. La mezcla se vertió en agua y se filtró. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 88%).

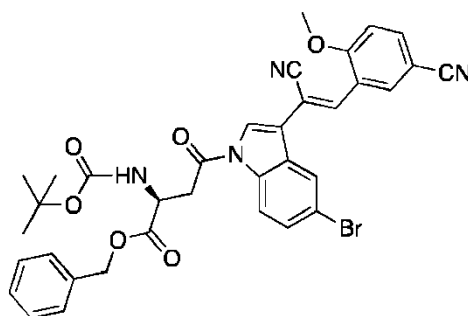
APCI-MS: (M-H-Boc) = 376

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el método previo.

Ejemplo 65

(R,Z)-bencil-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)-1H-indol-1-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanona



20 ((Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (150 mg), DMF (4,5 ml), ácido (S)-4-(benciloxi)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico (160 mg), PyBOP (310 mg), TEA (111  $\mu$ l). Tiempo de reacción 3 horas. Se vertió en agua y éter diisopropílico. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 61%).

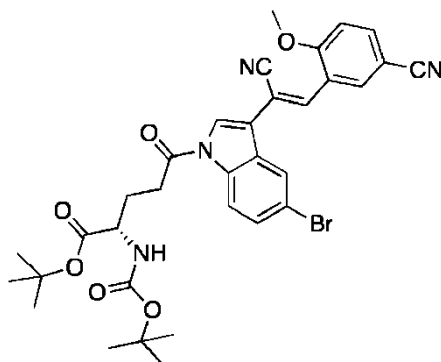
APCI-MS: (M-H-Boc) = 583

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,37 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 - 7,90 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 6H), 5,15 (s, 2H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 66

30 (R,Z)-5-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoato de terc-butilo





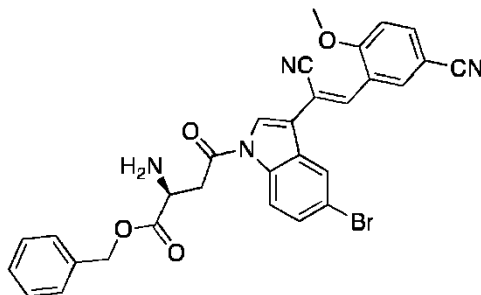
- 5 (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (200 mg), DMF (5 ml), ácido (S)-5-terc-butoxi-4-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoico (201 mg), PyBOP (413 mg), TEA (147  $\mu$ l). Tiempo de reacción 2 horas. Se vertió en agua, se extrajo con AcOEt y se trituro el producto purificado con éter diisopropílico. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 53%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 507

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,46 - 8,33 (m, 2H), 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,99 (s, 4H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,39 (d, J = 9,2 Hz, 18H)

#### 10 Ejemplo 67

(R,Z)-2-amino-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-yl)-4-oxobutanoato de bencilo



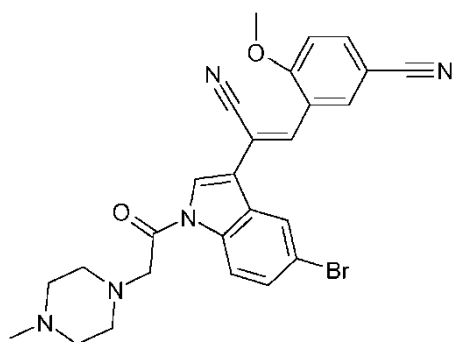
- 15 Una mezcla de (R,Z)-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-yl)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoato de bencilo (116 mg), HCl-Dioxano 4 M (1,5 ml) en EtOH (2 ml) se agitó a T.A. durante 24 horas. Después de concentrar hasta sequedad, el residuo se trituro con agua y se filtró. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 62%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 583

- 20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,39 (s, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 2H), 8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,4, 6,3 Hz, 3H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 4,62 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,86 (d, J = 3,9 Hz, 2H)

#### Ejemplo 68

(Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(4-metilpiperazin-1-yl)acetil)-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



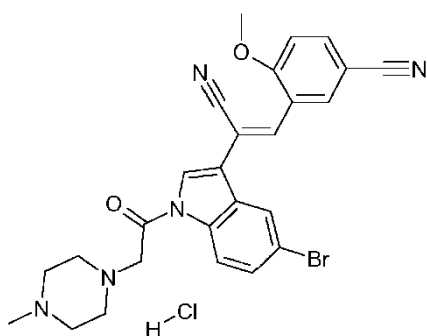
(Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (150 mg), ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)acético (78 mg), PyBOP (310 mg), trietilamina (0,11 ml), DMF (2 ml). Tiempo de reacción 5 h a T.A. Se vertió en agua y se trituró con cloruro de metileno. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 92%)

5 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 518

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,43 - 8,32 (m, 2H), 8,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,97 (m, 8H), 2,68 (s, 3H).

Ejemplo 69

10 Hidrocloruro de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



Una suspensión de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (114 mg), HCl-Dioxano 4 M (0,3 ml) en dioxano (1 ml) se agitó unos minutos y se concentró a vacío. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 95%)

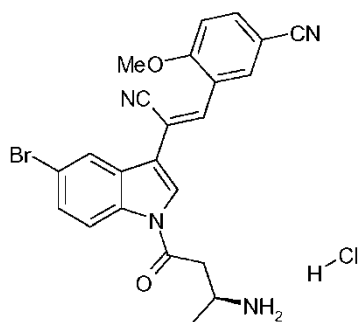
15 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 518

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,47 (s, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 2H), 8,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,44 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,78 (s, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el método previo.

20 Ejemplo 70

Hidrocloruro de (S,Z)-3-(2-(1-(3-aminobutanoil)-5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



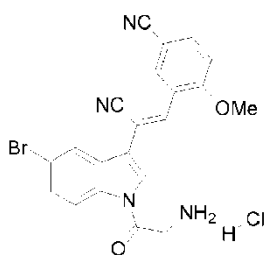
(S,Z)-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (125 mg), HCl al 37% (0,092 ml), EtOH (2 ml). Tiempo de reacción 1 h a reflujo. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 65%).

5 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 463

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,44 - 8,34 (m, 2H), 8,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 - 7,82 (m, 5H), 7,66 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,76 (dd, J = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 71

10 Hidrocloruro de (Z)-3-(2-(1-(2-aminoacetil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



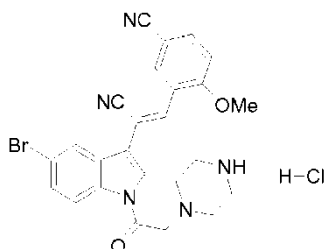
(Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (150 mg), ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)acético (87 mg), PyBOP (310 mg), trietilamina (0,11 ml). Tiempo de reacción 3 horas a T.A. Después HCl al 37% (0,165 ml), DMF (2 ml) 2 horas a reflujo. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 50%)

15 APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 435

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,60 (s, 2H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

Ejemplo 72

Hidrocloruro de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(piperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



20

(Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (150 mg), ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)acético (121 mg), PyBOP (310 mg), trietilamina (0,11 ml). Tiempo de reacción 3 horas a T.A. Después HCl al 37% (0,165 ml), DMF (2 ml) 2 horas a reflujo. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 46%)

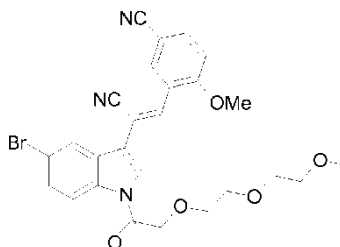
APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 504

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,36 (s, 1H), 8,44 - 8,33 (m, 2H), 8,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,8 Hz,

1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,26 (d, J = 17,6 Hz, 8H).

Ejemplo 73

(Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



5

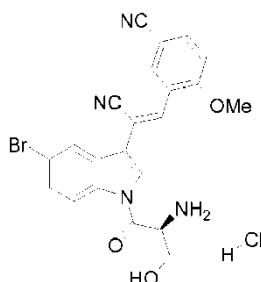
(Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (150 mg), ácido 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acético (88 mg), PyBOP (310 mg), trietilamina (0,11 ml), DMF (2 ml). Tiempo de reacción 18 horas a T.A. Se vertió en agua y se lavó con acetoneitrilo. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 33%)

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 538

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 2H), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,60 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 3,39 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H).

Ejemplo 74

Hidrocloruro de (S,Z)-3-(2-(1-(2-amino-3-hidroxiopropanoil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



15

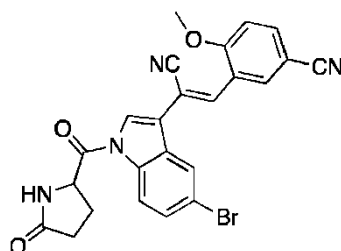
(S,Z)-1-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (220 mg), HCl al 37% (110 μl), EtOH (2 ml). Tiempo de reacción 1 h a reflujo. Aspecto del producto: sólido amarillo. (Rendimiento: 61%).

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 465

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,68 (d, J = 19,5 Hz, 3H), 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,96 (d, J = 5,0 Hz, 5H).

Ejemplo 75

(Z)-3-(2-(5-bromo-1-(5-oxopirrolidin-2-carbonil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



25

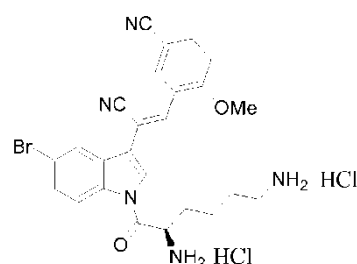
A una mezcla de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (100 mg) en DMF (2 ml) se le añadió ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico (37 mg), BOP (128 mg), TEA (58 µl). La mezcla se agitó a T.A. durante 3 horas, se vertió en agua y se filtró. Aspecto del producto puro: sólido amarillo. (Rendimiento: 60%).

ESI+MS: (M+H)<sup>+</sup> = 490

- 5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOD-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 14,0, 2,1 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 4,21 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,73-2,13 (m, 4H).

Ejemplo 76

Dihidrocloruro de (R,Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2,6-diaminohexanoil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo



10

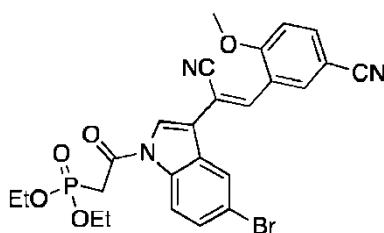
(R,Z)-6-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-6-oxohexan-1,5-diildicarbamato de terc-butilo (320 mg), HCl al 37% (164 µl), EtOH (3 ml). Tiempo de reacción 1 hora a reflujo. Aspecto del producto puro: sólido amarillo pálido. (Rendimiento: 67%)

APCI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 506

- 15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,68 (s, 3H), 8,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,91 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,46 (m, 4H).

Ejemplo 77

(Z)-2-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo



20

A una disolución de (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (0,382 g, 1 eq) en THF (6 mL) se le añadió NaH del 60% en aceite mineral (0,048 g, 1,2 eq). La disolución resultante se agitó 30 min a temperatura ambiente, y se añadió una disolución de (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (0,216 g, 1 eq) en THF (3 mL). La mezcla se agitó durante la noche, se paró con NH<sub>4</sub>Cl saturado, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 100 : 0 hasta 90 : 10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (36%).

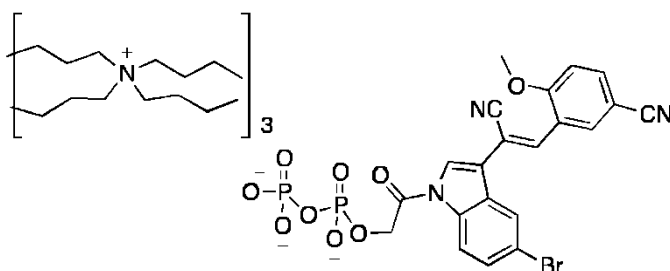
25

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 556

- 30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,2 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,06 (s, 3H), 3,10 (d, J = 20,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 6 H).

Ejemplo 78

Difosfato de (Z)-2-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-oxoetilo, sal de tetrabutilamonio



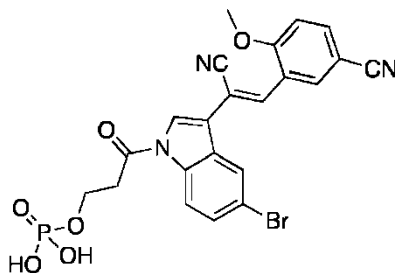
A una disolución de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-bromoacetyl)-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (0,036 g, 1 eq) en AcCN (1 mL) se le añadió pirofosfato de tributilamonio (0,092 g, 1,3 eq). La mezcla de reacción se agitó 48 h a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (60%).

5 ESI-MS: (M-H)<sup>+</sup> = 590

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,7 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 20 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 24H), 1,72-1,62 (m, 24H), 1,49-1,37 (m, 24H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 36H).

10 Ejemplo 79

Dihidrogenofosfato de (Z)-3-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropilo



15 A una disolución de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(3-hidroxiopropanoil)-1H-indol-3-yl)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo (0,047 g, 1 eq) en THF (3,1 mL) y AcCN (3,6 mL) se le añadió DIPEA (90 µL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (0,078 mL, 8 eq). La disolución resultante se agitó 3 h a 0 °C, y se le añadió gota a gota KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M (pH = 4) (5 mL). La mezcla se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida con C18 y H<sub>2</sub>O / MeOH (100 : 0 hasta 0 : 100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (40%).

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 9,0 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,23 (m, 2H).

Determinación de los efectos inhibitorios sobre la actividad ATPasa estimulada por microtúbulos del dominio motor de MKlp2.

Materiales y métodos

25 Se midió la actividad ATPasa de MKlp2 monitorizando en tiempo real la generación de fosfato libre usando el kit de análisis Kinesin ELIPA. El ensayo se basa en un desplazamiento de la absorbancia (330 nm - 360 nm) que se da cuando el 2-amino-6-mercapto-7-metilpurina-ribonucleósido (MESG) se convierte catalíticamente en 2-amino-6-mercapto-7-metilpurina en presencia de fosfato inorgánico (Pi). Una molécula de Pi proporcionará una molécula de 2-amino-6-mercapto-7-metilpurina en una reacción básicamente irreversible. Por lo tanto, la absorbancia a 360 nm es directamente proporcional a la cantidad de Pi generada en la reacción de ATPasa de la cinesina.

30 Se usó el dominio motor<sub>1-519</sub> de MKlp2 recombinante humano, marcado con His (Cytoskeleton, nº de cat. MP05), más microtúbulos de cerebro porcino (Cytoskeleton, nº de cat. MT002).

Todos los experimentos se llevaron a cabo a 22 °C

Condición 1, preparación de compuestos.

35 Los compuestos se disolvieron en DMSO a 30x de la concentración máxima a ensayar. Cada compuesto tuvo una determinación dosis-respuesta de siete puntos, con concentraciones finales de 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,4, 0,13 µM. Las

disoluciones en DMSO se pipetearon directamente en cada pocillo.

Condición 2, "mezcla motriz" de la reacción.

Se mezcló lo siguiente de manera secuencial en el orden especificado a T.A. para obtener la "mezcla motriz".

20 mL: Pipes-NaOH 15 mM pH 7,0, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Tx 30 µM (Tampón 1).

5 10 mL: MSEG 5x (reactivo 1 de ELIPA, nº de cat. BK051).

10 mL: 2,5 mg/mL de microtúbulos de cerebro porcino (3 x 10 mg, nº de cat. MT002-XL resuspendidos en 12 mL de Tampón 1).

0,25 mL: 500 µg/mL de proteína MKIp2.

0,5 mL: PNP 100x (reactivo 2 de ELIPA, nº de cat. BK051).

10 Condición 3, inicio de la reacción.

La mezcla motriz se pipeteó en cada pocillo para obtener un 80% del volumen total. La reacción se inició añadiendo un 20% del volumen total de ATP 5 mM a cada pocillo.

15 Las reacciones se midieron en un aparato SpectraMax M2 (Molecular Devices) ajustado en modo cinético y a una longitud de onda de absorbancia de 360 nm. El protocolo inicial fue una mezcla circular rápida de 5 segundos, 21 lecturas, separadas por 30 segundos.

Los valores de CI50 se determinaron como la concentración necesaria para inhibir un 50% de la actividad ATPasa de MKIp2.

Determinación de los efectos citotóxicos sobre células cancerosas humanas

Materiales y métodos

20 Se estudiaron los efectos de los compuestos sobre la viabilidad de células cancerosas humanas en diversas líneas celulares cancerosas humanas de diferentes orígenes tisulares (A549, NCI-H460: cáncer de pulmón; MDA-MB-231: cáncer de mama; HCT-116, HT-29: cáncer de colon; MIA-PaCa-2: cáncer pancreático; K562: leucemia). Todas las líneas celulares se obtuvieron de la ATCC o ECACC.

25 Las células se cultivaron en los medios de cultivo descritos a continuación, en una atmósfera humidificada a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>, según un procedimiento operativo habitual.

Medio de cultivo de líneas celulares de órganos

A549: RPMI 1640 + 10% de FBS + piruvato sódico 2 mM

NCI-H460: RPMI 1640 + 10% de FBS + HEPES 10 mM + piruvato sódico 1 mM + 2,5 g/l de glucosa

HCT-116: 5a de McCoy + 10% de FBS + Ultraglutamina 0,5 mM

HT-29: 5a de McCoy + 10% de FBS + Ultraglutamina 0,5 mM

MDA-MB-231: F12 de Ham + 10% de FBS

K562: RPMI 1640 + 10% de FBS + Ultraglutamina 2 mM

MIA-PaCa-2: DMEM + 10% de FBS

En D0, las células se colocaron en 90 µl en placas de 96 pocillos a densidades que oscilaron de 500 a 5.000 células por pocillo.

30 En D1, las células se trataron como se describe a continuación: los compuestos se diluyeron en DMSO para obtener una concentración de 5 mM. Esta disolución se diluyó en serie en PBS + 10% de FBS para obtener las concentraciones de 500,000, 166,667, 55,555, 18,518, 6,173, 2,058, 0,686, 0,229, 0,076 y 0,025 µM. La adición de 10 µl en cada pocillo proporcionó las concentraciones de ensayo de 50,000, 16,6667, 5,5555, 1,8518, 0,6173, 0,2058, 0,0686, 0,0229, 0,0076 y 0,0025 µM.

35 Tras la adición de la sustancia de ensayo, las células se protegieron de la luz. Los disolventes (DMSO y disolvente de control específico) se añadieron a la concentración máxima: 10 µl/pocillo (3 pocillos/condición).

5 En D4, se añadió el reactivo de proliferación celular WST-1 a cada pocillo (10 µl/pocillo), según un procedimiento operativo habitual. Después, las células se incubaron durante 30 min a 4 h a 37 °C-5% de CO<sub>2</sub>. Tras estas incubaciones, las placas de 96 pocillos se agitaron cuidadosamente durante 1 min con un aparato Multiskan® EX (Thermo Labsystems, Francia). La absorbancia se midió a 450 nm, y la longitud de onda de referencia fue 620 nm. El análisis de los resultados se llevó a cabo con los programas informáticos Ascent 2.6 (Thermo Labsystems, Francia), Microsoft Excel 2003 y GraphPad Prism 4.03 para proporcionar la concentración de los compuestos que induce la muerte del 50% de las células (CI50).

Los resultados para algunos compuestos considerados en los ejemplos anteriormente citados con respecto a la inhibición de la actividad ATPasa estimulada por microtúbulos de MKlp2 se ilustran en las Tablas 3 y 6 a continuación.

10 Los resultados para algunos compuestos considerados en los ejemplos anteriormente citados con respecto a la citotoxicidad sobre células K562 se ilustran en las Tablas 4 y 6 a continuación.

Los resultados para algunos compuestos considerados en los ejemplos anteriormente citados con respecto a la citotoxicidad sobre otras células cancerosas humanas se ilustran en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 3

	X	R1	R1'	R2	R3	MKlp2 CI50 (µM)
WO2010/150211-Ejemplo 1	N	H	H	H	H	3,8
WO2010/150211-Ejemplo 4	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	H	H	4,2
WO2010/150211-Ejemplo 22	N	-O-CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	H	H	H	5,2
WO2010/150211-Ejemplo 23	N	-O-CH- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	5,2
WO2010/150211-Ejemplo 24	N	-Cl	H	H	H	1,1
WO2010/150211-Ejemplo 28	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	H	-F	2,4
WO2010/150211-Ejemplo 31	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	H	2,3
WO2010/150211-Ejemplo 47	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	-Cl	H	1,6
WO2010/150211-Ejemplo 37	N	-Br	H	H	H	1,5
WO2010/150211-Ejemplo 26	N	H	-O- CH <sub>3</sub>	H	H	26,5
WO2010/150211-Ejemplo 52	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	H	-O- CH <sub>3</sub>	12,6
WO2010/150211-Ejemplo 30	C-CN	-O-CH <sub>3</sub>	H	H	H	4,4
Ejemplo 2	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	0,3
Ejemplo 3	N	-Cl	H	-Cl	H	0,8
Ejemplo 4	N	-Br	H	-Cl	H	0,7
Ejemplo 5	N	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,05
Ejemplo 5b	N	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,61
Ejemplo 6	N	-Cl	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0,5
Ejemplo 7	N	-Cl	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0,8
Ejemplo 8	N	-Br	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0,9
Ejemplo 9	N	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,1
Ejemplo 10	N	-Cl	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	0,3



ES 2 776 177 T3

Ejemplo 11	N	-Br	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	0,5
Ejemplo 12	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,3
Ejemplo 13	N	-Br	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	0,1
Ejemplo 14	N	-Br	H	-O-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0,2
Ejemplo 15	N	-Br	H	-S-CH <sub>3</sub>	H	0,2
Ejemplo 16	N	-Br	H	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	0,3
Ejemplo 17	N	-Br	H	-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-3-Br	H	0,3
Ejemplo 18	N	-Cl	H	-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-3-Br	H	0,3
Ejemplo 19	N	-Br	H	-S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	0,3
Ejemplo 20	N	-Br	H	-S-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	0,2
Ejemplo 21	N	-Br	H	-S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -3,4-(-OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0,4
Ejemplo 22	N	-Br	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-F	H	0,09
Ejemplo 23	N	-Cl	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-F	H	0,09
Ejemplo 24	N	-Br	H	-N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1,1
Ejemplo 25	N	-Br	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	0,4
Ejemplo 26	N	-Cl	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	0,5
Ejemplo 27	N	-Cl	H	-S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-F	H	0,3
Ejemplo 28	N	-Br	H	-S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-F	H	0,09
Ejemplo 29	N	-Cl	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	0,03
Ejemplo 30	N	-Cl	H	-S-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	H	0,3
Ejemplo 31	N	-Br	H	-S-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	H	0,4
Ejemplo 32	N	-Br	H	-C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	H	0,06
Ejemplo 33	N	-Cl	H	-C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	H	0,1
Ejemplo 34	N	-Br	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	0,07
Ejemplo 34b	N	-Br	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	0,96
Ejemplo 35	N	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	<0,07
Ejemplo 36	N	-Br	H	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0,3
Ejemplo 37	C-CN	-Br	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-F	H	0,9
Ejemplo 38	C-CN	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,2
Ejemplo 39	C-CN	-Br	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0,2
Ejemplo 40	C-CN	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,2
Ejemplo 41	C-CN	-Cl	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0,4
Ejemplo 42	C-CN	-Cl	H	-S-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	0,6
Ejemplo 45	N	H	-Br	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,2

ES 2 776 177 T3

Ejemplo 46	N	H	-F	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,12
Ejemplo 47	N	H	-Cl	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,2
Ejemplo 48	N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-Br	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	0,73
Ejemplo 49	N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,56
Ejemplo 54	C-CN	H	O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	H	1,4
Ejemplo 59: Profármaco con Ra = COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,57
Ejemplo 62: Profármaco con Ra = CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -piperazinil-CH <sub>3</sub>	N	Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,35

Tabla 4

	X	R1	R1'	R2	R3	K562 CI50 (μM)
WO2010/150211-Ejemplo 1	N	H	H	H	H	21,4
Ejemplo 3	N	-Cl	H	-Cl	H	3,6
Ejemplo 4	N	-Br	H	-Cl	H	1,4
Ejemplo 5	N	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,8
Ejemplo 5b	N	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	3,92
Ejemplo 34b	N	-Br	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	14,26
Ejemplo 8	N	-Br	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	7,5
Ejemplo 9	N	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	1,4
Ejemplo 12	N	-O-CH <sub>3</sub>	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,9
Ejemplo 15	N	-Br	H	-S-CH <sub>3</sub>	H	2,9
Ejemplo 24	N	-Br	H	-N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3,1
Ejemplo 29	N	-Cl	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	4,7
Ejemplo 34	N	-Br	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	2,2
Ejemplo 38	C-CN	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,03
Ejemplo 39	C-CN	-Br	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0,6
Ejemplo 48	N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-Br	H	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	6,71
Ejemplo 49	N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-Cl	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	9,23
Ejemplo 50	N	Cl	H	-OH	H	14,72
Ejemplo 51	C-CN	Br	H	-OH	H	0,5
Ejemplo 52	C-CN	Cl	H	-OCF <sub>3</sub>	H	0,85
Ejemplo 53	C-CN	Br	H	-OCF <sub>3</sub>	H	0,38
Ejemplo 54	C-CN	H	-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	H	0,02

Tabla 5

	X	R1	R1'	R2	R3	CI50 (μM)
Ejemplo 5	N	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	HCT-116 : 0,7 MDA-MB-231 : 1,7 MIA-PaCa-2 : 0,7 NCIH460 : 0,9
Ejemplo 38	C-CN	-Br	H	-O-CH <sub>3</sub>	H	HCT-116 : 0,06 MDA-MB-231 : 0,07 MIA-PaCa-2 : 0,04 NCIH460 : 0,04
Ejemplo 39	C-CN	-Br	H	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	A549 : 0,5 HT-29 : 0,3 MDA-MB-231 : 0,3 MIA-PaCa-2 : 0,2

Tabla 6

	X	R1	R1'	R2	R3	Z/E	Ra	MKlp2 CI50 (μM)	K562 CI50 (μM)
Ejemplo 55	N	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>3</sub>	13,7	0,55
Ejemplo 56	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>3</sub>	16,7	0,25
Ejemplo 57	N	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	20	0,2
Ejemplo 58	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	7,5	0,06
Ejemplo 61	N	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,4	0,33
Ejemplo 63	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10,6	0,04
Ejemplo 64	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	19,6	0,24
Ejemplo 65	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> -CH(NHBoc)Cbz	10,1	0,04
Ejemplo 66	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(Boc)-NHBoc	5,4	0,03
Ejemplo 67	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-Cbz	3,1	0,04
Ejemplo 68	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO-CH <sub>2</sub> -piperazinil-CH <sub>3</sub>	>50	0,03
Ejemplo 69	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO-CH <sub>2</sub> -piperazinil-CH <sub>3</sub> .HCl	>50	0,03
Ejemplo 70	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>	>50	0,01
Ejemplo 71	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .HCl	1,9	0,01
Ejemplo 72	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO-CH <sub>2</sub> -piperazinilo.HCl	>50	0,01
Ejemplo 73	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	>50	0,03
Ejemplo 74	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH	2,1	0,01
Ejemplo 75	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO-oxopirrolidina	4,6	0,02

Ejemplo 76	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	COCH(NH <sub>2</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	1,3	0,04
Ejemplo 79	C-CN	Br	H	OCH <sub>3</sub>	H	Z	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	>50	0,4

## Estudios de estabilidad en plasma de ratón o humano

5 El estudio fue para determinar la estabilidad de los compuestos descritos tras la incubación en plasma de ratón o humano y para medir los metabolitos formados. Para el compuesto descrito, se preparó una disolución de reserva a 200 µM en DMSO. Esta disolución se diluyó después 100 veces en 1 ml de plasma de ratón o humano para obtener la concentración requerida de 2 µM. Se tomó una alícuota de 100 µl (T0) y la disolución restante se incubó a 37 °C en un baño de agua durante 60 min, 120 min y 240 min.

10 Al final de cada tiempo de incubación se recogieron 100 µl de plasma, y se añadieron 100 µl de acetonitrilo que contenía un 0,1% de ácido fórmico a cada alícuota para parar la reacción enzimática y para precipitar las proteínas. Las muestras se agitaron/mezclaron en vórtex y se centrifugaron 5 min a 16434,6 g (= 14000 rpm) (4 °C). Tras la centrifugación, se transfirió el sobrenadante claro (al menos 150 µl) a viales de vidrio de HPLC de 1,2 ml y se sellaron. Las muestras se colocaron en el automuestreador refrigerado y se inyectaron 20 µl en un aparato de HPLC-MS/MS.

15 Los resultados se expresan con el porcentaje de sustancia de ensayo restante comparando el área bajo un pico cromatográfico específico de las muestras de ensayo tras la incubación con el área bajo un pico cromatográfico específico a T0 (Tablas 7 y 8 y Figuras 1 y 2).

Tabla 7:

Tiempo de incubación (min)	Compuesto 63 restante (%) (media ± EEM, n = 2)	
	Plasma de ratón	Plasma humano
0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
60	9,0 ± 0,8	49,2 ± 5,1
120	10,7 ± 8,7	27,2 ± 5,4
240	4,9 ± 0,5	21,2 ± 11,2
Semivida:	~33 min	~60 min

Tabla 8:

Tiempo de incubación (min)	Compuesto 38 formado a partir del compuesto 63 (unidades arbitrarias) (media ± EEM, n = 2)	
	Plasma de ratón	Plasma humano
0	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,0
60	3,2 ± 0,1	2,5 ± 0,4
120	3,7 ± 0,4	2,6 ± 0,1
240	2,9 ± 0,2	3,4 ± 0,8

20 Determinación in vivo de la actividad anti-tumoral del compuesto 38 en ratones atímicos que albergan xenoinjertos subcutáneos de células HCT-116 de carcinoma de colon humano

## Protocolo:

25 Se estudió el efecto de un compuesto de la invención sobre el crecimiento tumoral de células cancerosas humanas en ratones atímicos. La línea celular HCT-116 de carcinoma de colon humano se obtuvo de la ATCC. La inducción en ratones atímicos se realizó mediante inyección subcutánea en el flanco derecho de cada ratón de 10x10<sup>6</sup> células HCT-116 en 200 µl de medio sin suero. Cuando el volumen tumoral alcanzó 130 mm<sup>3</sup>, los ratones se aleatorizaron en 3 grupos (10 ratones/grupo).

Los ratones del grupo 1 se trataron mediante inyección intraperitoneal de vehículo (soluto HS15 al 38% en NaCl al 0,9%) según el calendario de tratamiento 1Q2Dx3 durante 1 semana (de D0 a D7), y después 1Q1Dx21 (de D8 a D27).

5 Los ratones del grupo 2 se trataron mediante inyección intraperitoneal de cisplatino (diluido en NaCl al 0,9%) a 4 mg/kg según el calendario de tratamiento 1Q3Dx3.

Los ratones del grupo 3 se trataron mediante inyección intraperitoneal del compuesto 38 (diluido en soluto HS15 al 38% en NaCl al 0,9%) a 37,5 mg/kg según el calendario de tratamiento 1Q2Dx3 durante 1 semana (de D0 a D7), y después 1Q1Dx21 (de D8 a D27).

10 Se registró el peso corporal y el volumen tumoral de los ratones dos veces a la semana hasta el final del experimento. Los resultados se ilustran en la Tabla 9 y la Figura 3.

Tabla 9: Cambio del peso corporal medio (MBWC) de los ratones de cada grupo.

Al comienzo del tratamiento, el peso corporal medio (MBW) fue de 21 g.

Tratamiento	MBWC D0-D4	MBWC D0-D7	MBWC D0-D10	MBWC D0-D14	MBWC D0-D17	MBWC D0-D21	MBWC D0-D24	MBWC D0-D28
vehículo	-0,48 g	+0,21 g	-0,07 g	-0,18 g	+0,68 g	+0,62 g	+1,04 g	+1,48 g
Cisplatino 4 mg/kg	-1,1 g	-2,54 g	-3,33 g	-2,22 g	-1,26 g	-0,38 g	-0,02 g	-0,1 g
Comp. 38 37,5 mg/kg	-1,04 g	-0,76 g	-1,08 g	-1,57 g	-1,58 g	-1,43 g	-1,83 g	-2,54 g

Resultados:

15 Se observó actividad antitumoral en los ratones atímicos que albergaron xenoinjertos de HCT-116, tratados con cisplatino a 4 mg/kg, lo que validó la sensibilidad del modelo tumoral hacia los agentes antitumorales (Figura 3).

Se observó actividad antitumoral en los ratones atímicos que albergaron xenoinjertos de HCT-116 y tratados con el compuesto 38 a 37,5 mg/kg (Figura 3).

20 Los ratones atímicos que albergaron xenoinjertos de HCT-116 toleraron bien el tratamiento con el compuesto 38 (Tabla 9).

Se observó una pérdida moderada de peso corporal durante el tratamiento (Tabla 9, osciló del 4% al 12%).

Determinación in vivo de la actividad anti-tumoral del compuesto 38 en ratones atímicos que albergaron xenoinjertos subcutáneos de células NCI-H460 de carcinoma de pulmón no microcítico humano

Protocolo:

25 Se estudió el efecto de un compuesto de la invención sobre el crecimiento tumoral de células cancerosas humanas en ratones atímicos. La línea celular NCI-H460 de carcinoma de pulmón no microcítico se obtuvo de la ATCC. La inducción en ratones atímicos se realizó mediante inyección subcutánea en el flanco derecho de cada ratón con  $5 \times 10^6$  células NCI-H460 en 200  $\mu$ l de medio sin suero. Cuando el volumen tumoral alcanzó 80 mm<sup>3</sup>, los ratones se aleatorizaron en 2 grupos (10 ratones/grupo).

30 Los ratones del grupo 1 se trataron mediante inyección intraperitoneal de vehículo (soluto HS15 al 38% en NaCl al 0,9%) según el calendario de tratamiento 1Q1Dx17.

Los ratones del grupo 2 se trataron mediante inyección intraperitoneal del compuesto 38 (diluido en soluto HS15 al 38% en NaCl al 0,9%) a 37,5 mg/kg según el calendario de tratamiento 1Q1Dx17.

Se registró el volumen tumoral dos veces a la semana hasta el final del experimento.

35 Tabla 10 Cambio del peso corporal medio (MBWC) de los ratones de cada grupo.

Al comienzo del tratamiento, el peso corporal medio (MBW) fue de 21 g.

Tratamiento	MBWC D0-D3	MBWC D0-D4	MBWC D0-D7	MBWC D0-D10	MBWC D0-D14	MBWC D0-D17
-------------	------------	------------	------------	-------------	-------------	-------------

## ES 2 776 177 T3

vehículo	+0,33 g	+0,16 g	+1,3 g	+1,54 g	+2,48 g	+3,44 g
Comp. 38 37,5 mg/kg	-0,96 g	-1,76 g	-1,82 g	-2,12 g	-1,83 g	-1,55 g

### Resultados:

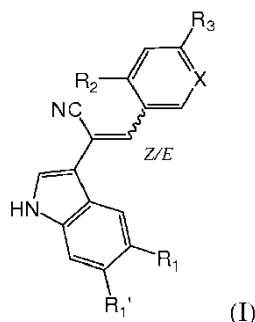
Se observó actividad antitumoral en los ratones atómicos que albergaron xenoinjertos de NCI-H460, tratados con el compuesto 38 a 37,5 mg/kg (Figura 4).

- 5 Los ratones atómicos que albergaron xenoinjertos de NCI-H460 toleraron bien el tratamiento con el compuesto 38 (Tabla 10).

Se observó una pérdida moderada de peso corporal durante el tratamiento (Tabla 9, osciló del 5% al 10%).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

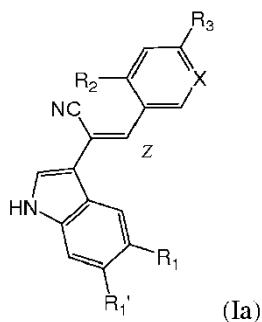
- 5
- X representa un átomo de nitrógeno, una unidad C-CN o una unidad N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>;
  - R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>' son tales que uno es H y el otro representa un halógeno;
  - R<sub>2</sub> representa:
    - 10
      - un radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi, heteroariloxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ariloxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroariloxi, y dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno, o un radical tio-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tio-arilo, tio-heteroarilo, tio-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo o tio-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo, y dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno o con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
      - 15
        - una unidad -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, una unidad O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> o una unidad S-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en las que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan H, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> en conjunto forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, con la condición de que uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sea H,
        - una unidad NHCOR<sub>6</sub>, en la que R<sub>6</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
        - un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con al menos un halógeno, un grupo trifluorometilo, o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o
        - 20
          - un halógeno; y
    - R<sub>3</sub> representa un hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un halógeno;

y los profármacos del mismo, en los que el átomo de nitrógeno del núcleo de indol está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo COR<sub>7</sub> y un grupo CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, en los que R<sub>7</sub> representa:

- 25
- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente con al menos un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo polialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub> en el que n es 1 < n < 6, un grupo fosfato o pirofosfato y las sales o un éster de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) del mismo, un grupo R<sub>8</sub>, una unidad -NHCO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, un grupo COR<sub>8</sub>, o un grupo CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, en los que R<sub>8</sub> es:
    - un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
    - un arilo, un alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, o un heteroarilo,
    - 30
      - una unidad -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> en la que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan un hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> en conjunto forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, y opcionalmente el anillo está sustituido con al menos un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
      - una unidad NH-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> en la que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son tal como se definieron anteriormente; o
      - un heterociclo saturado o un heteroarilo;

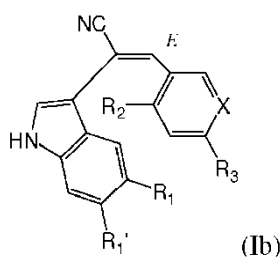
35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (Ia):



en la que X, R<sub>1</sub>, R<sub>1'</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son tal como se definieron en la reivindicación 1, o un profármaco del mismo como se definió en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (Ib):



en la que X, R<sub>1</sub>, R<sub>1'</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son tal como se definieron en la reivindicación 1, o un profármaco del mismo como se definió en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sub>1'</sub> es H.

5. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sub>1</sub> representa un halógeno seleccionado del grupo que consiste en un bromo y un cloro.

6. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sub>1</sub> es H.

7. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 3 y 6, en el que R<sub>1'</sub> es un halógeno elegido de un bromo, un cloro, o un flúor.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sub>2</sub> representa:

- 15     ▪ un radical alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y dicho radical está sustituido opcionalmente con al menos un halógeno;
- un halógeno;
- una unidad R<sub>4</sub>-N-R<sub>5</sub> o una unidad S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en las que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), con la condición de que al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sea H,
- una unidad NHCOR<sub>6</sub>, en la que R<sub>6</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 20     ▪ un radical tio-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tio-arilo, tio-heteroarilo, tio-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, y dichos radicales están sustituidos opcionalmente con al menos un halógeno o con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido opcionalmente con al menos un flúor o un grupo trifluorometilo;
- un grupo arilo, sustituido opcionalmente con al menos un halógeno, o un grupo trifluorometilo; o
- un grupo heteroarilo.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 25     - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 30     - (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;



## ES 2 776 177 T3

- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo, idrocloruro;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 5 - (E)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-fenoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-fenoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-isopropoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(metiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4(etiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(3-bromofenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(3-bromofenil)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(feniltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 15 - (Z)-3-(4-(benciltio)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-((3,4-dimetoxifenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dietilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 20 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazo1-1-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazo1-1-il)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 30 - (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(2-(dimetilamino)etiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 35 - (E)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;

- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(etiltio)benzonitrilo;
- (Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(furan-3-il)piridina;
- 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxipiridina;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- 10 - (Z)-2-(1-acetil-5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(1-acetil-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1-pivaloil-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-pivaloil-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropanoato de metilo;
- 15 - (Z)-2-(5-bromo-1-(2-(dimetilamino)acetil)-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-5-bromo-3-(1-ciano-2-(4-metoxipiridin-3-il)vinil)-1H-indol-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo;
- ((Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(dimetilamino)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo;
- (R,Z)-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoato de bencilo;
- 20 - (R,Z)-5-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoato de terc-butilo;
- (R,Z)-2-amino-4-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-4-oxobutanoato de bencilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 25 - hidrocloreto de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- hidrocloreto de (S,Z)-3-(2-(1-(3-aminobutanoil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- hidrocloreto de (Z)-3-(2-(1-(2-aminoacetil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- hidrocloreto de (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(piperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 30 - (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acetil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- hidrocloreto de (S,Z)-3-(2-(1-(2-amino-3-hidroxiopropanoil)-5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1-(5-oxopirrolidin-2-carbonil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- 35 - dihidrocloreto de (R,Z)-3-(2-(5-bromo-1-(2,6-diaminohexanoil)-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- dihidrogenofosfato de (Z)-3-(5-bromo-3-(1-ciano-2-(5-ciano-2-metoxifenil)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

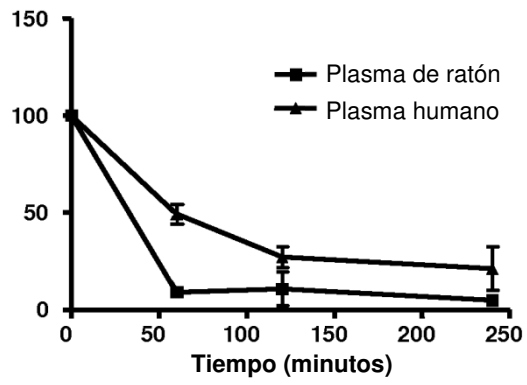
## ES 2 776 177 T3

- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo, idrocloruro;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-fenoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-fenoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-isopropoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(metiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 15 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(etiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(3-bromofenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(3-bromofenil)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(feniltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(benciltio)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- 20 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-((3,4-dimetoxifenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dietilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 30 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 35 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(2-(dimetilamino)etiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo;

- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
  - (E)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
  - (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
  - (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
  - 5 - (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
  - (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(etiltio)benzonitrilo;
  - (Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
  - 10 - 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(furan-3-il)piridina;
  - 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxipiridina;
  - (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
  - (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-cloropiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - 20 - (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (E)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-etoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-isopropoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - 25 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(metiltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(feniltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(4-(benciltio)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - 30 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(dietilamino)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-((4-fluorofenil)tio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - 35 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-(piridin-2-iltio)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;

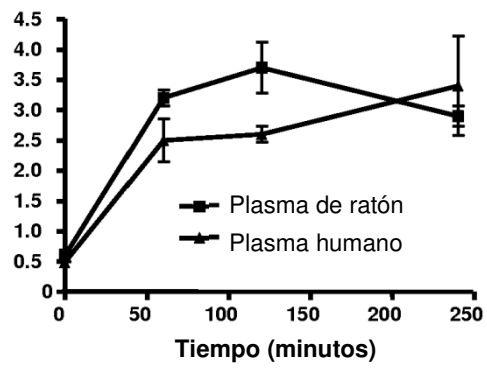
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furan-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (E)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-(furano-3-il)piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (E)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxibenzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
- (Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo;
- 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(furan-3-il)piridina;
- 1-óxido de (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-metoxipiridina;
- (Z)-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- (Z)-3-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-cianovinil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para el uso como un fármaco.
- 13. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 14. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende además un fármaco antitumoral adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente anti-mitótico, un inhibidor de las topoisomerasas I o II, un agente alquilante del ADN, un agente anti-metabólico, un inhibidor de cinasas y/o un anticuerpo terapéutico diseñado para mediar en la citotoxicidad contra las células cancerosas o para modular una de sus funciones biológicas clave.
- 20 15. La composición farmacéutica según la reivindicación 13 o 14, para el uso en el tratamiento del cáncer.
- 16. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 15, para tratar el cáncer en combinación con radioterapia, hipertermia y/u otras terapias antitumorales, o antes, simultáneamente y/o después de cirugía (p.ej., extirpación de un tumor).
- 25 17. Un kit que comprende (a) un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11; y (b) un fármaco antitumoral adicional en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial, en el tratamiento del cáncer.
- 30 18. La composición farmacéutica según la reivindicación 13 para el uso en el tratamiento de infecciones virales o para el uso en el tratamiento de una enfermedad pulmonar.

**Comp. 63**  
 restante (%)



**Figura 1**

**Comp. 38**  
 formado a partir del Comp. 63  
 (unidades arbitrarias)



**Figura 2**

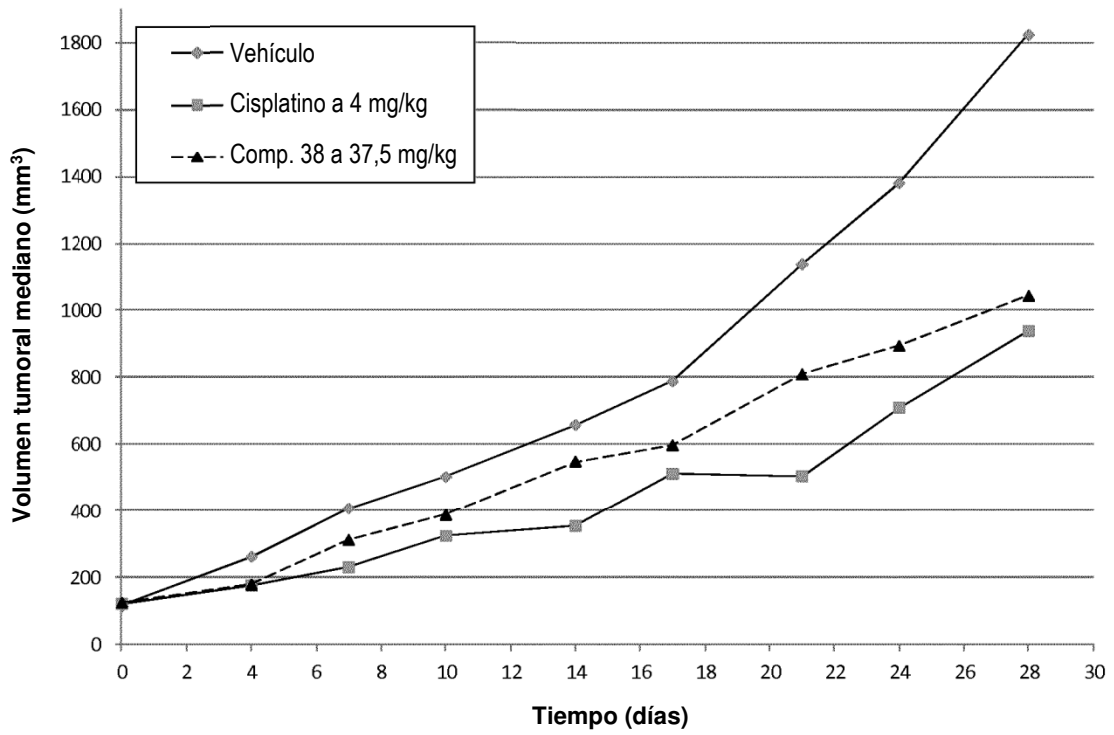


Figura 3

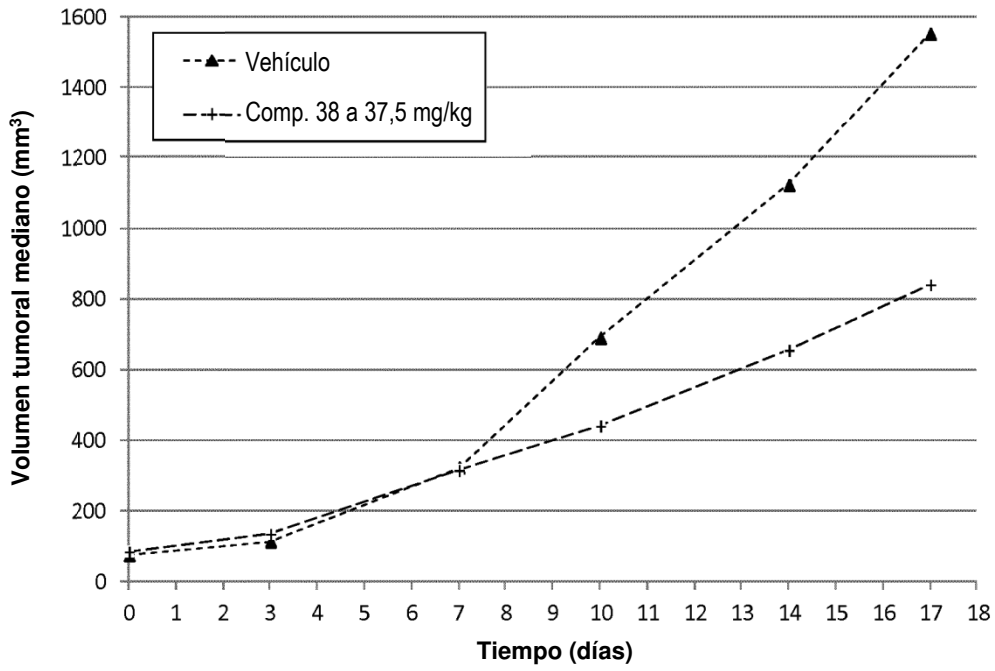


Figura 4