

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 431**

51 Int. Cl.:

C07D 209/12 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2016 PCT/EP2016/071852**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2017 WO17046258**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2016 E 16767235 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3350163**

54 Título: **Derivados de indol mono- o disustituidos como inhibidores de la replicación viral del dengue**

30 Prioridad:

16.09.2015 EP 15185522

01.04.2016 EP 16163465

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

10.08.2020

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US y
KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (50.0%)

72 Inventor/es:

KESTELEYN, BART RUDOLF ROMANIE;
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;
BONFANTI, JEAN-FRANÇOIS;
JONCKERS, TIM HUGO MARIA;
BARDIOT, DOROTHÉE ALICE MARIE-EVE y
MARCHAND, ARNAUD DIDIER M

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 778 431 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 de indol mono- o disustituidos como inhibidores de la replicación viral del dengue

La presente invención se refiere a derivados de indol mono- o disustituidos, a métodos para prevenir o tratar infecciones virales por dengue utilizando estos compuestos y también se refiere a estos compuestos para su uso como una medicina, más preferentemente para su uso como un medicamento para tratar o prevenir infecciones virales por dengue. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas o preparados combinados de los compuestos, a las composiciones o preparados para su uso como una medicina, más preferentemente para la prevención o el tratamiento de infecciones virales por dengue. La invención también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los flavivirus, los cuales son transmitidos por mosquitos o garrapatas, provocan infecciones potencialmente letales para el hombre, tales como la encefalitis y la fiebre hemorrágica. Se conocen cuatro serotipos distintos, pero estrechamente relacionados, del flavivirus que provoca el dengue, denominados VDEN-1, -2, -3 y -4. El dengue es endémico en la mayoría de las regiones tropicales y subtropicales en todo el mundo, predominantemente en áreas urbanas y semiurbanas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2500 millones de personas, de las cuales mil millones son niños, corren el riesgo de sufrir una infección por VDEN (OMS, 2002). Se estima que en todo el mundo se producen cada año de 50 a 100 millones de casos de fiebre por dengue [FD], medio millón de casos de enfermedad por dengue grave (es decir, fiebre hemorrágica por dengue [FHD] y síndrome de choque por dengue [SCD]) y más de 20 000 muertes. La FHD se ha convertido en una de las principales causas de hospitalización y fallecimiento entre los niños en regiones endémicas. Por todo ello, el dengue representa la causa más común de enfermedad arboviral. Debido a grandes brotes recientes en países situados en América Latina, sudeste asiático y Pacífico Occidental que incluye Brasil, Puerto Rico, Venezuela, Camboya, Indonesia, Vietnam, Tailandia), el número de casos de dengue ha aumentado drásticamente en los últimos años. No es solo el hecho de que el número de casos de dengue aumente a medida que la enfermedad se propaga a nuevas áreas, sino que los brotes tienden a ser más graves.

Para prevenir y/o controlar la enfermedad asociada con la infección viral por dengue, los únicos métodos disponibles en la actualidad consisten en estrategias de erradicación del mosquito para controlar el vector. Aunque se está avanzando en el desarrollo de vacunas contra el dengue, se encuentran muchas dificultades. Estas incluyen la existencia de un fenómeno denominado potenciación dependiente de anticuerpos (PDA).

La recuperación de una infección provocada por un serotipo proporciona inmunidad de por vida frente a ese serotipo pero únicamente confiere una protección parcial y transitoria frente a una infección posterior provocada por uno de los otros tres serotipos. Después de la infección con otro serotipo, los anticuerpos heterólogos preexistentes forman complejos con el serotipo de virus del dengue que provoca la nueva infección pero no neutralizan el patógeno. En su lugar, se cree que se facilita la entrada del virus en las células, lo cual da como resultado una replicación incontrolada del virus y títulos virales máximos mayores. Tanto en infecciones primarias como secundarias, unos títulos virales mayores están asociados con una enfermedad del dengue más grave. Puesto que los anticuerpos maternos pueden transmitirse fácilmente a los niños por la lactancia materna, esta podría ser una de las razones por las que los niños se ven más afectados que los adultos por la enfermedad grave por dengue.

En lugares en los que circulan simultáneamente dos o más serotipos, que también se denominan regiones hiperendémicas, el riesgo de enfermedad severa por dengue es significativamente superior debido a que existe un riesgo mayor de experimentar una infección secundaria más grave. Además, en una situación de hiperendemia, la probabilidad de que emerjan cepas más virulentas aumenta, lo cual a su vez aumenta la probabilidad de fiebre hemorrágica por dengue (FHD) o síndrome de choque por dengue.

Los mosquitos portadores del dengue, que incluyen *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (mosquito tigre), se están desplazando hacia el norte del globo. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCPE) de los Estados Unidos (EE. UU.), en la actualidad ambos mosquitos son omnipresentes en el sur de Texas. La propagación hacia el norte de los mosquitos portadores del dengue no está confinada a los EE. UU., sino que también se ha observado en Europa.

Recientemente (diciembre de 2015), la vacuna contra el dengue producida por Sanofi Pasteur se aprobó por primera vez en México. La vacuna también ha sido aprobada en Brasil, Las Filipinas y El Salvador. Los procesos de revisión reguladora siguen en curso en otros países en los que el dengue es una prioridad de salud pública. Sin embargo, la vacuna se puede mejorar considerablemente debido a que presenta una eficacia limitada, especialmente contra VDEN-1 y -2, una eficacia baja en sujetos no expuestos previamente al flavivirus y una pauta posológica prolongada.

Pese a estas limitaciones, la vacuna supone un punto de inflexión en las zonas endémicas puesto que ofrecerá protección a gran parte de la población, aunque probablemente no a bebés muy pequeños, quienes se ven muy afectados por el dengue. Además, la pauta posológica y la eficacia muy limitada en sujetos no expuestos previamente al flavivirus hacen que sea inadecuada y que probablemente no merezca la pena/no sea rentable para personas que viajen de zonas no endémicas a zonas endémicas de dengue. Las limitaciones mencionadas anteriormente de las vacunas contra el dengue son la razón por la que se necesita un agente antiviral contra el dengue que sea profiláctico

y se pueda aplicar previamente a la exposición.

Además, a día de hoy, no se dispone de fármacos antivirales específicos para el tratamiento o la prevención de una infección por el virus de la fiebre del dengue. Claramente, sigue existiendo una gran necesidad médica no cubierta en lo que se refiere a productos terapéuticos para la prevención o el tratamiento de infecciones virales en animales, más en particular en seres humanos, y especialmente de infecciones virales provocadas por Flavivirus, más en particular el virus del Dengue. Es indispensable disponer de compuestos con una potencia antiviral satisfactoria, niveles bajos o nulos de efectos secundarios, una actividad de amplio espectro contra múltiples serotipos del virus del Dengue, una baja toxicidad y/o unas propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas satisfactorias.

A continuación, la presente invención proporciona compuestos, derivados de indol mono- o disustituidos, que muestran una actividad muy potente contra los cuatro (4) serotipos del virus del Dengue. Además, los compuestos de acuerdo con la invención poseen un perfil farmacocinético satisfactorio y sorprendentemente estos compuestos específicos muestran una estabilidad quiral mejorada.

COMPENDIO DE LA INVENCION

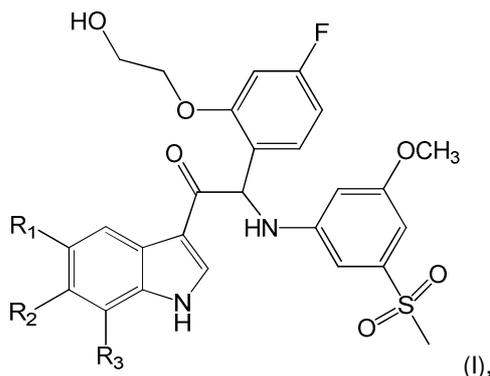
La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que al menos uno de los problemas mencionados anteriormente se puede resolver mediante los compuestos actuales de la invención.

La presente invención proporciona compuestos que se ha observado que poseen una potente actividad antiviral contra los cuatro (4) serotipos conocidos actualmente. La presente invención demuestra además que estos compuestos inhiben eficazmente la proliferación del virus del Dengue (VDEN). Por lo tanto, estos compuestos constituyen una clase útil de compuestos potentes que se pueden utilizar en el tratamiento y/o la prevención de infecciones virales en animales, mamíferos y seres humanos, más específicamente para el tratamiento y/o la prevención de infecciones con virus del Dengue.

La presente invención se refiere además a tales compuestos para su uso como medicinas y a compuestos para su uso en la elaboración de medicamentos o en el tratamiento y/o la prevención de infecciones virales, en particular con virus que pertenecen a la familia de los virus del Dengue en animales o mamíferos, más en particular en seres humanos. La exposición también se refiere a métodos para preparar todos estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden en una cantidad eficaz.

La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de infecciones virales por dengue en seres humanos mediante la administración de una cantidad eficaz de uno o más de tales compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente combinado con una o más medicinas diferentes, como otro agente antiviral, a un paciente que lo necesite.

Un aspecto de la invención consiste en proporcionar compuestos de fórmula (I)



una de sus formas estereoisoméricas, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables que comprende un grupo indol mono- o disustituido; donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo en el que:

R₁ es H, R₂ es F o Cl y R₃ es H o CH₃;

R₁ es F, R₂ es F y R₃ es H;

R₁ es CH₃, R₂ es OCH₃ y R₃ es H;

R₁ es CH₃, R₂ es F y R₃ es H;

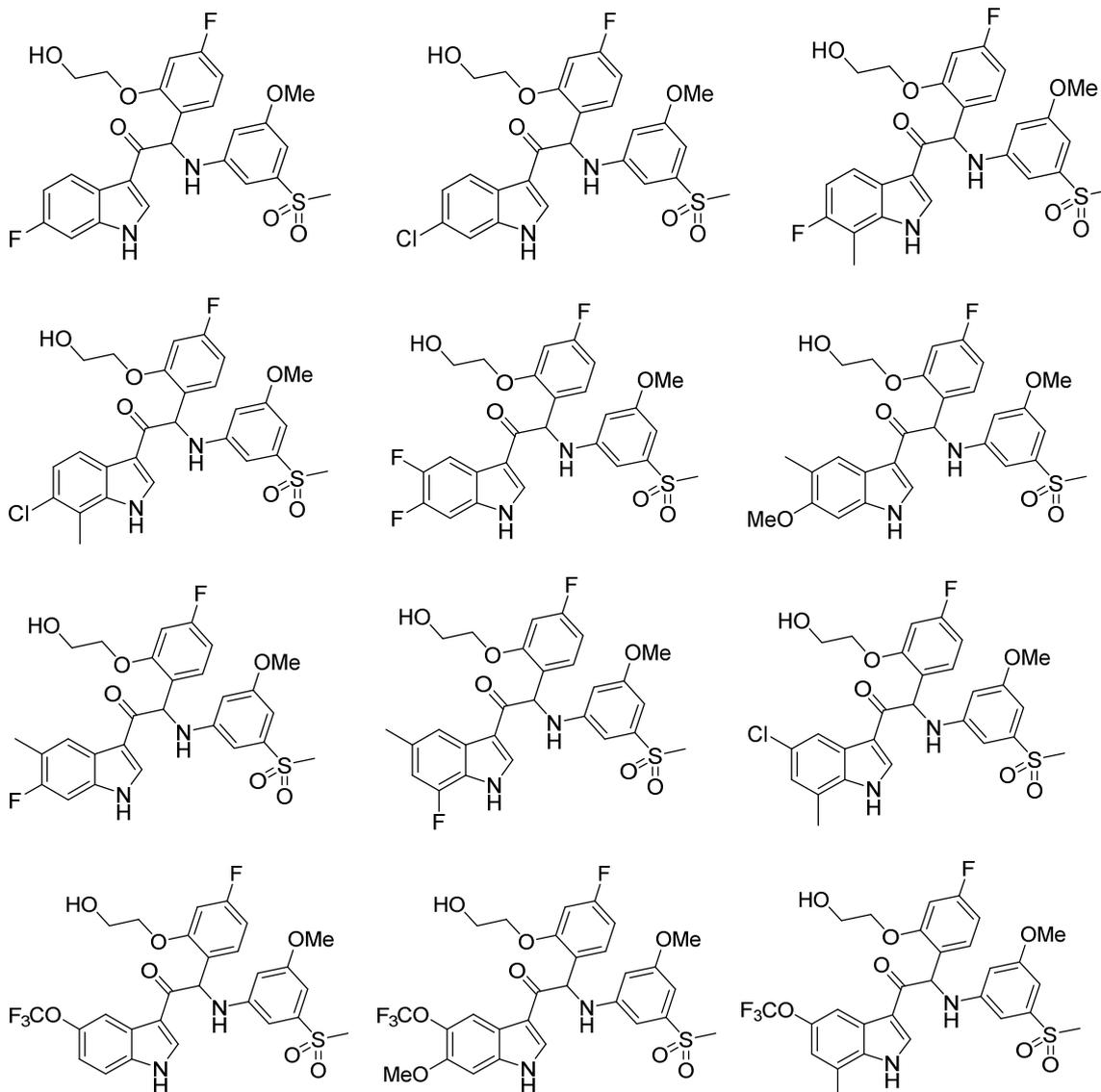
R₁ es CH₃, R₂ es H y R₃ es F;

R₁ es Cl, R₂ es H y R₃ es CH₃;

R₁ es OCF₃, R₂ es H o OCH₃ y R₃ es H y

R₁ es OCF₃, R₂ es H y R₃ es CH₃.

En particular, los compuestos de la invención o su forma estereoisomérica, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables se seleccionan a partir del grupo:



- 5 También forma parte de la presente invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácido y de base. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales atóxicas. Las sales de adición de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales atóxicas.

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

El término "polimorfo" se refiere a la capacidad del compuesto de la invención de existir en más de una forma o estructura cristalina.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como productos amorfos o cristalinos. Se pueden obtener, por ejemplo, como masas compactas sólidas, polvos o películas mediante métodos tales como la precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Se pueden administrar solos o combinados con uno o más compuestos de la invención diferentes o combinados con uno o más fármacos diferentes.

20 En general, se administrarán como una formulación asociados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en la presente para describir cualquier ingrediente que no sea el o los compuestos de la invención. La selección del excipiente depende en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Los compuestos de la presente invención o cualquiera de sus subgrupos se pueden formular en varias formas farmacéuticas con el fin de poderlos administrar. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada, por ejemplo, para administración oral o rectal. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. También se incluyen los preparados en forma sólida que se pueden convertir, poco antes de su uso, en formas líquidas.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a la facilidad de administración. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de las formas farmacéuticas unitarias de este tipo son los comprimidos (que incluyen los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, suspensiones o soluciones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades infecciosas serán capaces de determinar la cantidad eficaz a partir de los resultados de las pruebas que se presentan posteriormente en la presente. En general, se considera que una cantidad diaria eficaz sería de 0.01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0.1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede resultar apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 1 a 1000 mg y en particular, de 5 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, los intervalos de la cantidad eficaz que se han mencionado anteriormente son solamente orientativos y no se pretende que limiten el alcance ni el uso de la invención de ningún modo.

También se pretende que la presente exposición incluya cualquiera de los isótopos de los átomos presentes en los compuestos de la invención. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Los presentes compuestos utilizados en la presente invención también pueden existir en su forma estereoquímicamente isomérica, que define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos enlazados mediante la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos engloba la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que dichos compuestos puedan poseer.

Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos utilizados en la presente invención, tanto en forma pura como mezcladas con las otras, queden englobadas dentro del alcance de la presente invención, incluidas cualesquiera mezclas racémicas o racematos.

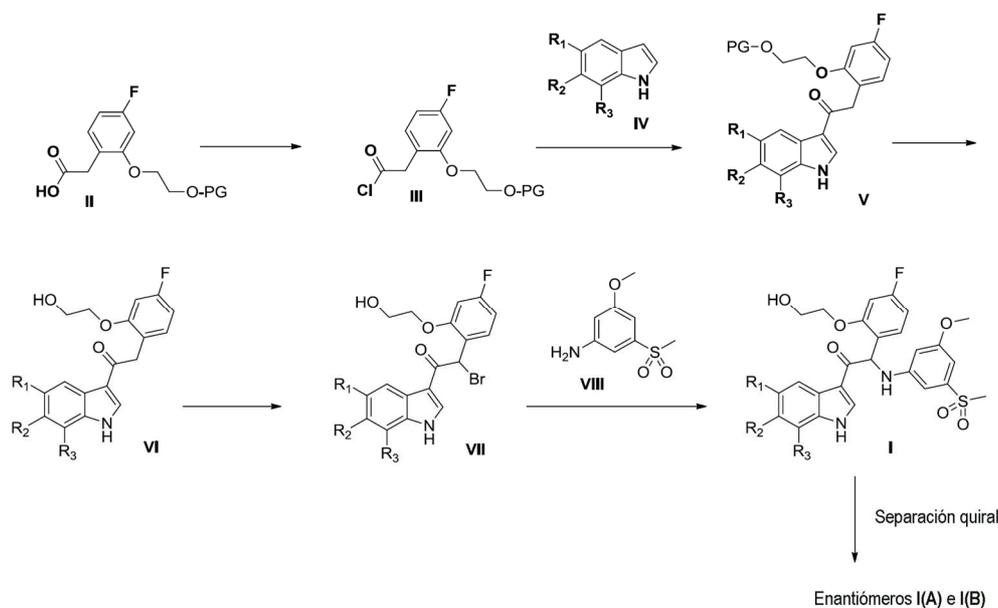
Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios que se mencionan en la presente se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos un 80% (es decir, un mínimo de un 90% de un isómero y un máximo de un 10% de los otros isómeros posibles) y hasta un exceso estereoisomérico de un 100% (es decir, un 100% de un isómero y nada de los demás), más concretamente, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico desde un 90% hasta un 100%, aún más concretamente que tienen un exceso estereoisomérico desde un 94% hasta un 100% y, todavía más concretamente, que tienen un exceso estereoisomérico desde un 97% hasta un 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" se deben

interpretar de un modo similar, pero entonces haciendo referencia al exceso enantiomérico y el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión, respectivamente.

Pueden obtenerse formas estereoisoméricas puras de compuestos e intermedios utilizados en esta invención mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Algunos ejemplos de estos son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido alcanforsulfónico. Como alternativa, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

Estrategias sintéticas generales

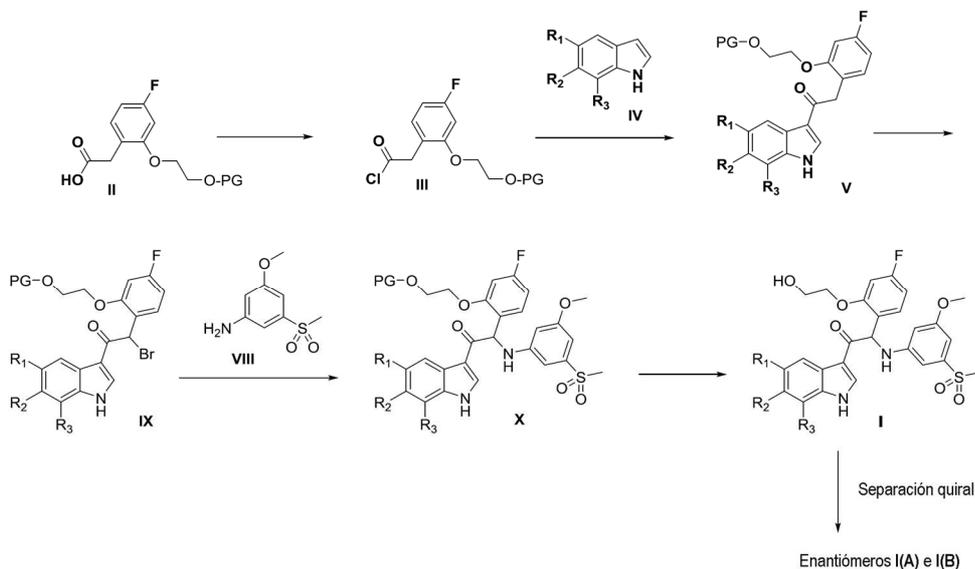
La síntesis de compuestos de fórmula general **I** se puede llevar a cabo como se indica en el Esquema 1. Un derivado del ácido 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxiethoxy)fenil)acético de fórmula general **II**, que contiene un grupo protector de O-PG para la función hidroxilo (PG puede ser, por ejemplo, un grupo protector O-bencilo), se puede convertir en el derivado de tipo cloruro de ácido correspondiente de fórmula general **III** con un reactivo de cloración como, por ejemplo, el cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. La reacción de Friedel-Crafts del cloruro de ácido de fórmula general **III** con un indol sustituido de fórmula general **IV** se puede llevar a cabo utilizando un reactivo de tipo ácido de Lewis como, por ejemplo, Et₂AlCl en un disolvente adecuado como, por ejemplo, CH₂Cl₂, y en unas condiciones de reacción adecuadas que conllevan habitualmente refrigeración, para proporcionar el indol acilado en la posición 3 de fórmula general **V**. La eliminación del grupo protector PG de los compuestos de fórmula general **V** se puede llevar a cabo mediante, por ejemplo, hidrogenólisis reductora (PG = bencilo) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, EtOAc, para proporcionar los compuestos de fórmula general **VI**. La introducción de un resto de anilina en posición alfa respecto al resto carbonilo de los compuestos de fórmula general **VI** se puede conseguir mediante una secuencia de reacciones que conlleva, por ejemplo, la bromación de **VI** con un reactivo como, por ejemplo, tribromuro de feniltrimetilamonio en un disolvente adecuado como, por ejemplo, THF, para proporcionar los compuestos de fórmula general **VII**, y la reacción posterior de los compuestos de fórmula general **VII** con 3-metoxi-5-(metilsulfonil)anilina (**VIII**) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, CH₃CN, y utilizando opcionalmente una base como, por ejemplo, TEA o DIPEA, para proporcionar los compuestos de fórmula general **I** en forma de mezclas racémicas. La separación quiral de los compuestos de la fórmula general **I** puede realizarse mediante, por ejemplo, cromatografía quiral para proporcionar los Enantiómeros **A** y **B** de fórmula general **I**.



Esquema 1

Como alternativa, la conversión de los intermedios de fórmula general **V** para obtener los compuestos de fórmula general **I** también se puede conseguir mediante la secuencia de reacciones representada en el Esquema 2: la bromación de la posición alfa de la función carbonilo de los intermedios de fórmula general **V** con un reactivo de bromación adecuado tal como, por ejemplo, tribromuro de feniltrimetilamonio en un disolvente adecuado como, por ejemplo, THF proporciona los compuestos de fórmula general **IX**. La reacción posterior de los compuestos de fórmula

- 5 general **IX** con 3-metoxi-5-(metilsulfonil)anilina (**VIII**) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, CH₃CN, y utilizando opcionalmente una base como, por ejemplo, TEA o DIPEA, proporciona los compuestos de fórmula general **X**. Después de eliminar el grupo protector de O (PG) de los compuestos de fórmula general **X** mediante, por ejemplo, hidrogenólisis reductora (PG = bencilo) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, EtOAc o MeOH, se generan los compuestos de fórmula general **I** como mezclas racémicas. La separación quiral de los compuestos de fórmula general **I** se puede llevar a cabo mediante, por ejemplo, cromatografía quiral para proporcionar los Enantiómeros **A** y **B** de fórmula general **I**.



Esquema 2

10 Ejemplos

Métodos de LC/MS

- La medición por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, un detector de haz de diodos (DAD) o UV y una columna, según se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la tabla de métodos más adelante).
- 15 El flujo de la columna se dirigió a un espectrómetro de masas (MS), que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustables (p. ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan identificar el peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.
- 20 Los compuestos se describen según sus iones y tiempos de retención experimentales (t_R). Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ion molecular indicado corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no se pudiera ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Para moléculas con patrones isotópicos múltiples (Br, Cl), el valor indicado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.
- 25 En lo sucesivo en la presente, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "MSD" detector selectivo de masas, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "DAD" detector de haz de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia.
- Códigos del método de LC/MS (el flujo se expresa en mL/min; la temperatura de la columna (T) en °C; el tiempo de análisis en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col	Tiempo de análisis (min)
LC-A	Waters: Acquity® UPLC® -DAD-SQD	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1x50mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10mM en un 95% de H ₂ O + un 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 1.3 min, se mantiene durante 0.7 min.	0.8 mL/min ----- 55°C	2
LC-B	Waters: Acquity® UPLC® -DAD-SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1x100mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10mM en un 95% de H ₂ O + un 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min.	0.7 mL/min ----- 55°C	3.5
LC-C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD-Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7µm, 2.1x100mm)	A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ 7mM / un 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Un 84.2% de A durante 0.49 min, hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, se vuelve hasta un 84.2% de A en 0.73 min, se mantiene durante 0.73 min.	0.343 mL/min ----- 40°C	6.2
LC-D	Waters: Acquity® UPLC® detector DAD-Acquity® TQ	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1x50mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10mM, pH 10 B: CH ₃ CN	Desde un 80% de A hasta un 40% de A en 3.4 min, hasta un 10% de A en 0.6 min, se mantiene durante 1 min.	0.5 mL/min ----- 40°C	5
LC-E	Waters: Acquity® UPLC® detector DAD-Acquity®TQ	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1x50mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10mM, pH 10 B: CH ₃ CN	Desde un 50% de A hasta un 10% de A en 3.5 min, se mantiene durante 1.5 min.	0.5 mL/min ----- 40°C	5
LC-F	Waters: Acquity® UPLC® detector DAD-Acquity® TQ	Waters: HSS C18 (1.8µm, 2.1x50mm)	A: 0.1% de ácido fórmico en H ₂ O B: CH ₃ CN	Desde un 50% de A hasta un 10% de A en 3.5 min, se mantiene durante 1.5 min.	0.5 mL/min ----- 40°C	5
LC-G	Waters: Acquity® H-Class - DAD y SQD2™	Waters: BEH C18 (1.7µm, 2.1x100mm)	A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ 7mM / un 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Desde un 84.2% de A / 15.8% de B hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.96 min, se vuelve a un 84.2% de A / 15.8% de B en 0.73 min, se mantiene durante 0.49 min.	0.343 mL/min ----- 40°C	6.1

Métodos de SFC/MS

La medición de SFC se llevó a cabo utilizando un sistema de cromatografía analítica de fluidos supercríticos (SFC) compuesto por una bomba binaria para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y un modificador, un automuestreador, un horno para la columna, un detector de haz de diodos dotado de una celda de flujo de alta presión que resiste una presión de hasta 400 bar. Si se configura con un espectrómetro de masas (MS) el flujo de la columna se dirige al (MS). Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustables (p. ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan identificar el peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

Métodos analíticos de SFC/MS (flujo expresado en mL/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de análisis en minutos, contrapresión (BPR) en bar).

Código del método	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col	Tiempo de análisis ----- BPR
SFC-A	Columna Daicel Chiralpak® IA (5 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH	Un 50% de B mantenido 7 min	3 ----- 35	7 ----- 100
SFC-B	Columna Daicel Chiralpak® IC (5 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH +0.3% iPrNH ₂	Un 30% de B mantenido 7 min	3 ----- 35	7 ----- 100
SFC-C	Columna Daicel Chiralcel® OD-H (5 µm, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH +0.3% iPrNH ₂	Un 30% de B mantenido 7 min	3 ----- 35	7 ----- 100
SFC-D	Columna Daicel Chiralpak® AS3 (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH +0.2% iPrNH ₂ +3% H ₂ O	Desde un 25% de B mantenido 6 min, hasta un 50% en 1 min, mantenido 2.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
SFC-E	Columna Daicel Chiralpak® AS3 (3.0 µm, 150 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH +0.2% iPrNH ₂ +3% H ₂ O	Un 10%-50% de B en 6 min mantenido 3.5 min	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
SFC-F	Columna Daicel Chiralpak® AD-H (5 µm, 140 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH +0.3% iPrNH ₂	Un 30% de B mantenido 7 min	3 ----- 35	7 ----- 100

Puntos de fusión

Los valores son valores máximos o intervalos de fusión, y se obtienen con las incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con este método analítico.

DSC823e (indicado como DSC)

- 5 Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 300 °C.

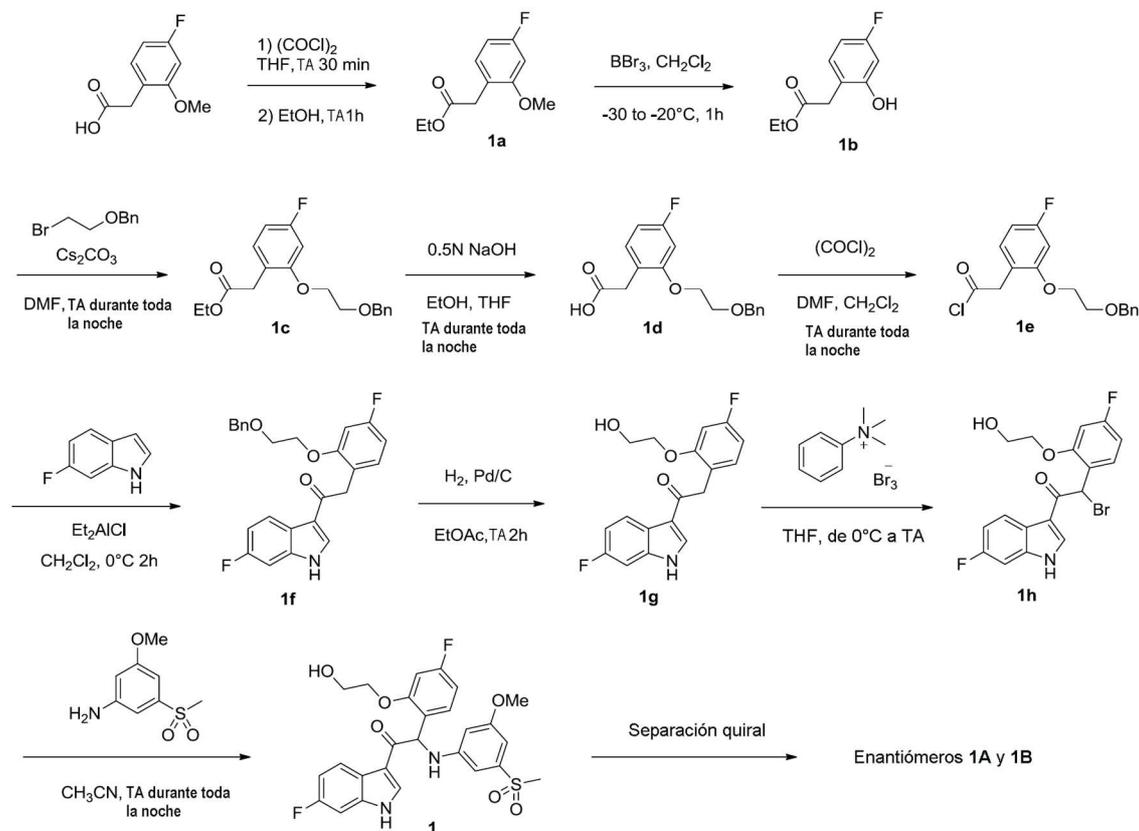
Rotaciones ópticas

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 con una lámpara de sodio y se expresaron tal como se indica a continuación: $[\alpha]_D^T$ (λ , c g/100 mL, disolvente, T °C).

- 10 $[\alpha]_D^T = (100\alpha) / (l \times c)$: donde l es la longitud del recorrido en dm y c es la concentración en g/100 mL para una muestra a una temperatura T (°C) y una longitud de onda λ (en nm). Si la longitud de onda de la luz utilizada es de 589 nm (la línea D del sodio), entonces podría utilizarse el símbolo D en su lugar. El signo de la rotación (+ o -) debería proporcionarse siempre. Cuando se utiliza esta ecuación, la concentración y el disolvente siempre se proporcionan entre paréntesis después de la rotación. La rotación se indica utilizando grados y no se proporcionan unidades de concentración (se asume que son g/100 mL).
- 15

Ejemplo 1: síntesis de 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-

(metilsulfonil)fenil)amino)etanona (Compuesto **1**) y separación quiral en los Enantiómeros **1A** y **1B**.



Síntesis del intermedio **1a**:

5 Se enfrió una solución del ácido 2-(4-fluoro-2-metoxifenil)acético [CAS 886498-61-9] (2.15 g, 11.7 mmol) en THF seco (40 mL) hasta 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (2.04 mL, 23.4 mmol) y dos gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (40 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 5% a un 50%) en heptano para proporcionar 2-(4-fluoro-2-metoxifenil)acetato de etilo **1a** (2.40 g) como un aceite.

Síntesis del intermedio **1b**:

15 A una solución de 2-(4-fluoro-2-metoxifenil)acetato de etilo **1a** (2.40 g, 11.3 mmol) en CH₂Cl₂ (110 mL), enfriada a -30 °C, se añadió gota a gota una solución 1M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (22.6 mL, 22.6 mmol) a la vez que se mantenía la temperatura por debajo de -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 1 h antes de desactivarla con metanol. El pH se ajustó hasta 8 mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo (de un 5% a un 50%) en heptano para obtener 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo **1b** (2.10 g) como un aceite.

Síntesis del intermedio **1c**:

25 A una mezcla de 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo **1b** [CAS 1261751-44-3] (1.24 g, 6.26 mmol) y carbonato de cesio (4.08 g, 12.5 mmol) en DMF (20 mL), se añadió el éter bencil 2-bromoetilico [CAS 1462-37-9] (1.61 g, 7.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió H₂O y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de CH₂Cl₂ (de un 15% a un 100%) en heptano para obtener 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo **1c** (1.55 g).

Síntesis del intermedio **1d**:

A una solución de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo **1c** (1.55 g, 4.66 mmol) en una mezcla de EtOH

(45 mL) y THF (22 mL), se añadió NaOH 0.5 N (28 mL, 14.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se acidificó con HCl 1N hasta un pH 2-3 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el ácido 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acético **1d** (1.41 g).

Síntesis del intermedio 1e:

A una solución del ácido 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acético **1d** (1.41 g, 4.63 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 mL), enfriada a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (0.811 mL, 9.27 mmol) y DMF (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (1.50 g), el cual se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Síntesis del intermedio 1f:

Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (4.72 mL, 4.72 mmol) a 0°C, a una solución de 6-fluoro-1*H*-indol [CAS 399-51-9] (0.42 g, 3.11 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL). Después de agitar durante 30 min a 0°C, se añadió lentamente una solución de cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (1.50 g, 4.66 mmol) en diclorometano (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió una solución 1 M de sal de Rochelle. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 2% a un 40%) en heptano. La purificación posterior mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 0% a un 10%) en CH₂Cl₂ proporcionó 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etanona **1f** (0.88 g).

Síntesis del intermedio 1g:

Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etanona **1f** (0.88 g, 2.09 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0.088 g) en EtOAc (90 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite® y la masa retenida sobre el filtro se lavó con CH₂Cl₂ y MeOH. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se solidificó purificándolo con CH₂Cl₂. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron al vacío para obtener 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **1g** (0.59 g).

Síntesis del intermedio 1h:

Una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio [CAS 4207-56-1] (0.70 g, 1.86 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota a 0°C a una solución de 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **1g** (0.56 g, 1.69 mmol) en THF (15 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se separó por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-bromo-1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **1h** (0.69 g), la cual se utilizó sin una purificación adicional en la siguiente etapa.

Síntesis del Compuesto 1 y separación quiral en los Enantiómeros 1A y 1B:

Una mezcla de 2-bromo-1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **1h** (0.69 g, 1.69 mmol) y 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-4] (1.02 g, 5.07 mmol) en CH₃CN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 15% a un 70%) en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recrystalizó en una mezcla de EtOAc, Et₂O y heptano para obtener un primer lote de 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **1**, 0.47 g) como una mezcla racémica. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en una mezcla de EtOAc, Et₂O y heptano para obtener un segundo lote del Compuesto **1** (0.11 g) como una mezcla racémica.

La separación quiral de los Enantiómeros del Compuesto **1** (620 mg) se llevó a cabo utilizando la separación quiral de fase normal (fase estacionaria: Chiralpak® AD 1000A 20 µm (Daicel) (600 g), fase móvil: EtOH/MeOH (1/1). Las fracciones con el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el Enantiómero **1A** como el primer producto eluido y el Enantiómero **1B** como el segundo producto eluido. Ambos enantiómeros se disolvieron en una mezcla de agua (5 mL) + MeOH (20 mL). El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida (baño de agua a 40 °C) hasta obtener una cantidad residual de aproximadamente 5 mL. La suspensión resultante se diluyó con agua (10-15 mL) y se agitó vigorosamente durante 2 días. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron al vacío a temperatura ambiente para proporcionar el Enantiómero **1A** (227 mg) y el Enantiómero **1B** (251 mg) como polvos blancos.

Compuesto 1:

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.87 - 4.10 (m, 2 H) 4.17 (m, 2 H) 5.30 (s a, 1 H) 6.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.57 (t, *J*=1.6 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.72 (td, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H) 6.92 - 6.96 (m, 2 H) 7.03 - 7.10 (m, 2 H) 7.24 (dd, *J*=9.6, 2.3 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.6, 6.9 Hz, 1 H) 8.16 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 12.16 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-D): t_R 3.43 min, MH⁺ 531

Enantiómero 1A:

¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.89 - 4.07 (m, 2 H) 4.18 (t, *J*=4.7 Hz, 2 H) 5.30 (t a, *J*=5.7 Hz, 1 H) 6.35 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.55 - 6.59 (m, 1 H) 6.62 - 6.67 (m, 1 H) 6.71 (br td, *J*=8.4, 2.6 Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 2 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 7.24 (dd, *J*=9.6, 2.4 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 8.15 (dd, *J*=8.9, 5.5 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 12.16 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-B): t_R 1.91 min, MH⁺ 531

[α]_D²⁰: +118.6° (c 0.4335, DMF)

SFC quiral (método SFC-D): t_R 1.68 min, MH⁺ 531, pureza quiral 100%.

Enantiómero 1B:

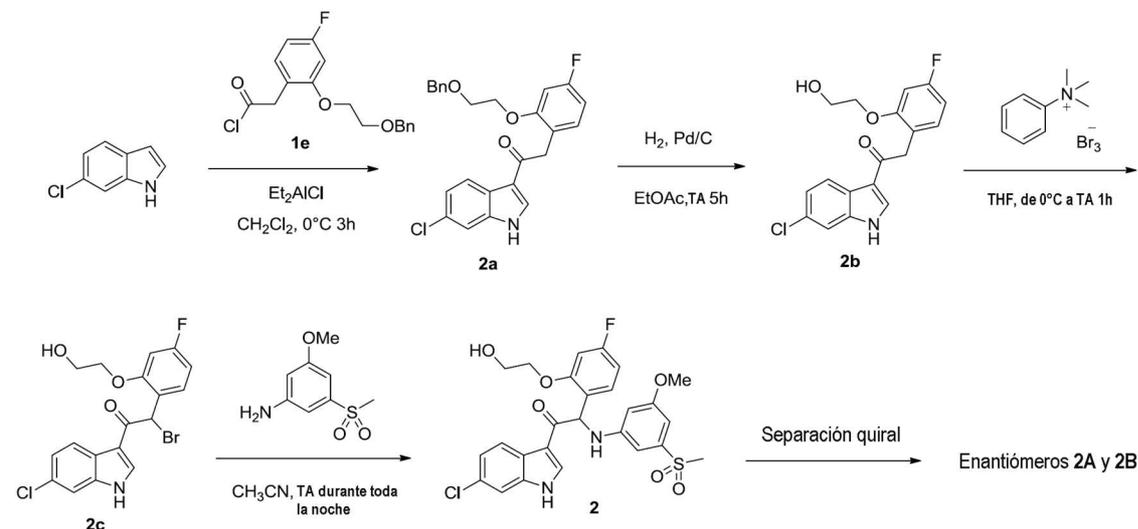
¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.89 - 4.06 (m, 2 H) 4.17 (t a, *J*=4.8 Hz, 2 H) 5.30 (t a, *J*=5.2 Hz, 1 H) 6.35 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.55 - 6.59 (m, 1 H) 6.62 - 6.67 (m, 1 H) 6.71 (br td, *J*=8.4, 2.7 Hz, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 2 H) 7.02 - 7.10 (m, 2 H) 7.23 (dd, *J*=9.6, 2.5 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 8.15 (dd, *J*=8.8, 5.5 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 12.15 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-B): t_R 1.91 min, MH⁺ 531

[α]_D²⁰: -115.4° (c 0.3985, DMF)

SFC quiral (método SFC-D): t_R 2.20 min, MH⁺ 531, pureza quiral 100%.

Ejemplo 2: síntesis de 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)amino)etanona (Compuesto **2**) y separación quiral en los Enantiómeros **2A** y **2B**.

**Síntesis del intermedio 2a:**

Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (13.1 mL, 13.1 mmol) a 0°C, a una solución de 6-cloro-1*H*-indol [CAS 17422-33-2] (1.33 g, 8.76 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). Después de 30 min a 0°C, se añadió lentamente una solución de cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (4.24 g, 13.1 mmol, síntesis: remítase al Ejemplo 1) en CH₂Cl₂ (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió una solución 1 M de sal de Rochelle. Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 6 N. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se filtró a través de un filtro separador de fases y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 10% a un 80%) en heptano. Las fracciones que contenían el producto deseado se

combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante su precipitación en una mezcla de EtOAc y heptano para proporcionar 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)etanona **2a** (2.39 g).

Síntesis del intermedio 2b:

5 Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)etanona **2a** (2.05 g, 4.68 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0.20 g) en EtOAc (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con EtOAc. El precipitado se separó por filtración para obtener 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **2b** (1.41 g).

Síntesis del intermedio 2c:

10 Una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio [CAS 4207-56-1] (1.83 g, 4.87 mmol) en THF (15 mL) se añadió gota a gota a 0°C a una solución de 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **2b** (1.54 g, 4.43 mmol) en THF (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se separó por filtración y se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-bromo-1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **2c** (1.89 g), la cual se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

15 Síntesis del Compuesto 2 y separación quiral en los Enantiómeros 2A y 2B:

Una mezcla de 2-bromo-1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **2c** (1.89 g, 4.43 mmol) y 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-4] (2.67 g, 13.3 mmol) en CH₃CN (45 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 40% a un 100%) en heptano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con una mezcla de Et₂O y CH₂Cl₂. El precipitado se separó por filtración y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (de un 1% a un 10%) en CH₂Cl₂ para obtener 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **2**, 1.05 g) como una mezcla racémica.

Los enantiómeros del Compuesto **2** (1.01 g) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak® IA 5 µm 20 x 250 mm, fase móvil: 50% de CO₂, 50% de MeOH) para proporcionar 460 mg del primer enantiómero eluido y 424 mg del segundo enantiómero eluido. Las dos fracciones se purificaron de nuevo mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm, 12 g, CH₂Cl₂/MeOH 99.5/0.5). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad. Los residuos se solidificaron purificándolos con una mezcla de Et₂O y éter diisopropílico. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron para proporcionar 353 mg del primer enantiómero eluido y 363 mg del segundo enantiómero eluido. El primer enantiómero eluido se purificó posteriormente mediante SFC aquiral (fase estacionaria: DEAP (dietilaminopropilo) 5 µm 150 x 21.2 mm, fase móvil: 60% de CO₂, 40% de EtOH (+ 0.3% de *i*PrNH₂)). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad y posteriormente solidificaron purificándolas con MeOH/agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó para obtener el Enantiómero **2A** (269 mg). El segundo enantiómero eluido se purificó posteriormente mediante SFC aquiral (fase estacionaria: DEAP 5 µm 150 x 21.2 mm, fase móvil: 60% de CO₂, 40% de EtOH (+ 0.3% de *i*PrNH₂)). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad y posteriormente solidificaron purificándolas con MeOH/agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó para obtener el Enantiómero **2B** (261 mg).

Compuesto 2:

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.10 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.86 – 4.12 (m, 2 H) 4.20 (m, 2 H) 5.32 (s a, 1 H) 6.38 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.74 (td, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.91 - 7.00 (m, 2 H) 7.08 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.24 (dd, *J*=8.5, 1.7 Hz, 1 H) 7.39 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.18 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 12.24 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-F): t_R 1.25 min, MH⁺ 547

Enantiómero 2A:

50 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.89 - 4.07 (m, 2 H) 4.18 (t a, *J*=4.3 Hz, 2 H) 5.31 (s a, 1 H) 6.36 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.65 (s a, 1 H) 6.72 (td, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 2 H) 7.06 (br d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.22 (dd, *J*=8.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.37 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 12.21 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-C): t_R 2.94 min, MH⁺ 547

[α]_D²⁰: +127.6° (c 0.25, DMF)

SFC quiral (método SFC-A): t_R 2.02 min, MH⁺ 547, pureza quiral 98.22%.

Punto de fusión: 118 °C

Enantiómero 2B:

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.89 - 4.07 (m, 2 H) 4.15 - 4.20 (m, 2 H) 5.31 (s a, 1 H) 6.36 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.65 (s a, 1 H) 6.72 (td, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 6.89 - 6.99 (m, 2 H) 7.06 (br d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.22 (dd, *J*=8.5, 1.3 Hz, 1 H) 7.37 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 12.21 (s a, 1 H)

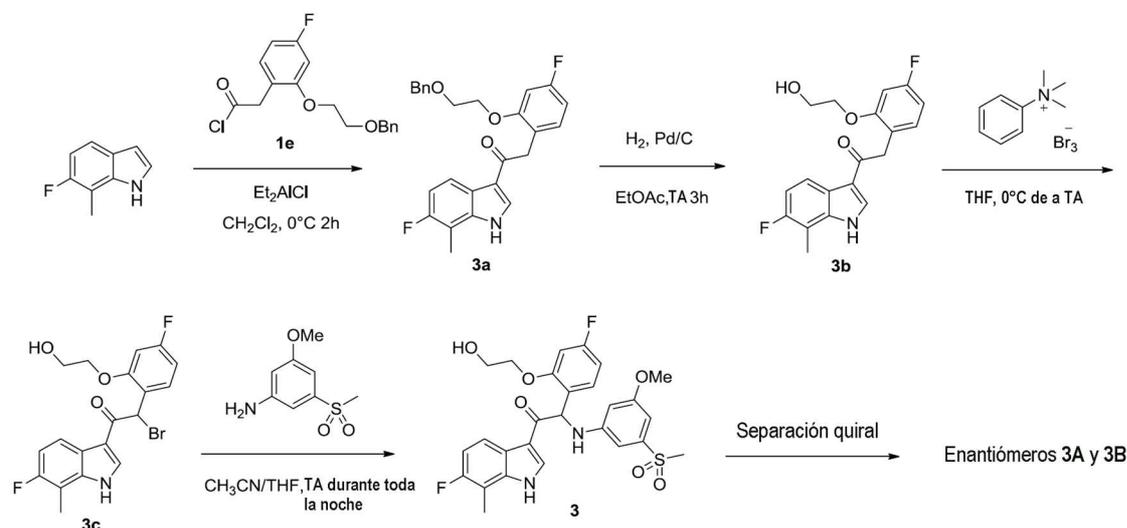
LC/MS (método LC-C): tR 2.94 min, MH+ 547

[α]_D20: -125.6° (c 0.2555, DMF)

SFC quiral (método SFC-A): tR 2.40 min, MH+ 547, pureza quiral 100%.

10 Punto de fusión: 117 °C

Ejemplo 3: síntesis de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **3**) y separación quiral en los Enantiómeros **3A** y **3B**.



Síntesis del intermedio 3a:

15 Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (13.2 mL, 13.2 mmol) a 0°C a una solución de 6-fluoro-7-metil-1*H*-indol [CAS 57817-10-4] (1.3 g, 8.71 mmol) en CH₂Cl₂ (17 mL). Después de 30 min a 0°C, se añadió lentamente una solución de cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (4.22 g, 13.1 mmol, síntesis: remítase al Ejemplo 1) en diclorometano (17 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió una
20 solución 1M de sal de Rochelle. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Al residuo se añadió una cantidad mínima de CH₂Cl₂. El precipitado se separó por filtración, se lavó con CH₂Cl₂ y se secó al vacío para obtener un primer lote de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **3a** (1.2 g). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 5% a un 50%) en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con CH₃CN. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con CH₂Cl₂ y se secaron al vacío para obtener un segundo lote de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **3a** (0.88 g). El filtrado se concentró parcialmente. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con CH₂Cl₂ y se secó al vacío para obtener un tercer lote de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **3a** (0.17 g).
30 g).

Síntesis del intermedio 3b:

Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **3a** (1.95 g, 4.48 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0.2 g) en EtOAc (120 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una cantidad mínima de CH₂Cl₂. El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío para obtener 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **3b** (1.27 g).
35 g).

Síntesis del intermedio 3c:

Una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio [CAS 4207-56-1] (1.77 g, 4.71 mmol) en THF (28 mL) se añadió gota a gota a 0°C a una solución de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **3b** (1.48 g, 4.29 mmol) en THF (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se separó por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-bromo-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **3c** (1.82 g), la cual se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Síntesis del Compuesto 3 y separación quiral en los Enantiómeros 3A y 3B:

Una mezcla de 2-bromo-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **3c** (1.16 g, 2.63 mmol) y 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-4] (1.59 g, 7.90 mmol) en CH₃CN (6 mL) y THF (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, una solución acuosa saturada de NaHCO₃, H₂O y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 15% a un 100%) en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. Al residuo se añadió una cantidad mínima de CH₂Cl₂. El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío para obtener un primer lote de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **3**, 0.73 g) como una mezcla racémica. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con CH₂Cl₂ y CH₃CN. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron a presión reducida para proporcionar un segundo lote del Compuesto **3** (0.23 g) como una mezcla racémica. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 15% a un 100%) en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el Compuesto **3** se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con CH₂Cl₂. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron a presión reducida para proporcionar un tercer lote del Compuesto **3** (0.20 g) como una mezcla racémica.

La separación quiral de los Enantiómeros del Compuesto **3** (1.15 g) se llevó a cabo utilizando la separación quiral de fase normal (fase estacionaria: AS 20 µm, fase móvil: 100% de MeOH). Las fracciones con el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Enantiómero **3A** como el primer producto eluido y el Enantiómero **3B** como el segundo producto eluido. El enantiómero **3A** se purificó mediante cromatografía flash (fase estacionaria: sílice Grace Reveleris® 40 g, fase móvil: gradiente de heptano/EtOAc/EtOH de 100/0/0 a 40/45/15). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron, y se coevaporaron con MeOH. El residuo espumoso se agitó en H₂O (8 mL) y se añadió gota a gota MeOH (2.5 mL). Después de agitar durante 15 minutos, el precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O/MeOH 3/1 (4x 1.5 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el Enantiómero **3A** (0.341 g). El enantiómero **3B** se purificó mediante cromatografía flash (fase estacionaria: sílice Grace Reveleris® 40 g, fase móvil: gradiente de heptano/EtOAc/EtOH de 100/0/0 a 40/45/15). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo aceitoso se agitó en H₂O (8 mL) y se añadió gota a gota MeOH (17.5 mL). Después de agitar durante 15 minutos, el precipitado se separó por filtración, se lavó con MeOH/H₂O 1/1 (4x 1.5 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el Enantiómero **3B** (0.266 g).

Compuesto 3:

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.90 – 4.11 (m, 2 H) 4.17 (m, 2 H) 5.32 (s a, 1 H) 6.39 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.71 (td, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H) 6.89 - 7.10 (m, 4 H) 7.37 (t, J=7.1 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 12.22 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-E): tR 1.07 min, MH⁺ 545

Enantiómero 3A:

¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.35 - 2.43 (m, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.89 - 4.10 (m, 2 H) 4.17 (t, J=4.8 Hz, 2 H) 5.32 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 6.56 - 6.58 (m, 1 H) 6.65 - 6.68 (m, 1 H) 6.71 (td, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 2 H) 6.98 - 7.07 (m, 2 H) 7.37 (dd, J=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=8.7, 5.2 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=3.2 Hz, 1 H) 12.22 (d, J=3.2 Hz, 1 H)

LC/MS (método LC-A): tR 1.08 min, MH⁺ 545

[α]_D20: +110.0° (c 0.46, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 3.30 min, MH⁺ 545, pureza quiral 100%.

Punto de fusión: 212°C

Enantiómero 3B:

¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.35 - 2.42 (m, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.90 - 4.10 (m, 2 H) 4.18 (t, J=4.8 Hz, 2 H) 5.32 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 6.55 - 6.59 (m, 1 H) 6.66 - 6.68 (m, 1 H) 6.71 (td, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 2 H) 6.98 - 7.07 (m, 2 H) 7.37 (dd, J=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=8.7, 5.2 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=3.2

Hz, 1 H) 12.22 (d, J=3.2 Hz, 1 H)

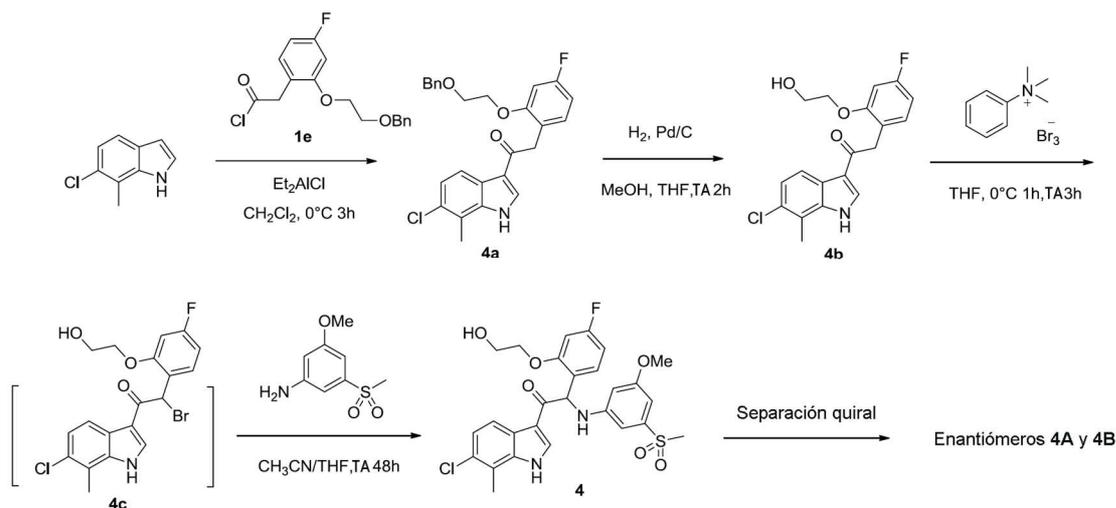
LC/MS (método LC-A): tR 1.08 min, MH+ 545

[α]_D20: -107.3° (c 0.4985, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 3.74 min, MH+ 545, pureza quiral 100%.

5 Punto de fusión: 214°C

Ejemplo 4: síntesis de 1-(6-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **4**) y separación quiral en los Enantiómeros **4A** y **4B**.



Síntesis del intermedio 4a:

- 10 Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (13.5 mL, 13.5 mmol) a 0 °C a una solución de 6-cloro-7-metil-1*H*-indol [CAS 57817-09-1] (1.49 g, 9 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL). Después de 30 min a 0 °C, se añadió lentamente cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (8.5 g, 26.3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió hielo-agua y la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó mediante
- 15 cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm, 120 g, CH₂Cl₂/CH₃OH 99.5/0.5). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para obtener 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **4a** (1.86 g).

Síntesis del intermedio 4b:

- 20 Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **4a** (1.76 g, 3.9 mmol) en CH₃OH (40 mL) y THF (40 mL) se hidrogenó a presión atmosférica en H₂ durante 2 h con Pd/C (al 10%) (170 mg, 0.16 mmol) como catalizador. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con EtOAc/THF 70/30. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se solidificó purificándolo con CH₃CN/éter diisopropílico. El precipitado se separó por filtración para obtener 1-(6-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etanona **4b** como un polvo blanco (800 mg).

25 Síntesis del Compuesto 4 y separación quiral de los Enantiómeros 4A y 4B:

- En un flujo de N₂ a 0 °C, una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio [CAS 4207-56-1] (0.89 g, 2.38 mmol) en THF (40 mL) se añadió gota a gota a una solución de 1-(6-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etanona **4b** (0.86 g, 2.38 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se retiró el baño de refrigeración y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió gota a gota 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-4] (1.43 g, 7.13 mmol) en CH₃CN (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió EtOAc y se lavó con HCl 1 N (dos veces), se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se cristalizó en CH₃CN/éter diisopropílico para obtener 1-(6-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **4**, 1.07 g) como una mezcla racémica.

- 35 Los enantiómeros del Compuesto **4** (837 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralcel® OD-H 5 μm 250 x 30 mm, fase móvil: 60% de CO₂, 40% de EtOH (+ 0.3% de *i*PrNH₂)) para proporcionar 326 mg del primer enantiómero eluido y 350 mg del segundo enantiómero eluido. El primer enantiómero eluido se solidificó purificándolo

con CH₃CN/éter diisopropílico. El precipitado se separó por filtración y se secó para obtener 298 mg del Enantiómero **4A**. El segundo enantiómero eluido se cristalizó en CH₃CN/éter diisopropílico. El precipitado se separó por filtración y se secó para obtener 267 mg del Enantiómero **4B**.

Compuesto 4:

- 5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.92 - 4.08 (m, 2 H) 4.13 - 4.21 (m, 2 H) 5.32 (s a, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.67 (s a, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 6.92 - 6.98 (m, 2 H) 7.05 (br d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.37 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 12.28 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-C): tR 3.07 min, MH⁺ 561

Enantiómero 4A:

- 10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.91 - 4.07 (m, 2 H) 4.17 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H) 5.31 (s a, 1 H) 6.39 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.57 (t, *J*=1.7 Hz, 1 H) 6.66 (s a, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 2 H) 7.04 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.5, 6.9 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 12.28 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-C): tR 3.07 min, MH⁺ 561

- 15 [α]_D20: -110.2° (c 0.256, DMF)

SFC quiral (método SFC-B): tR 3.52 min, pureza quiral 100%.

Enantiómero 4B:

- 20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.92 - 4.07 (m, 2 H) 4.17 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H) 5.32 (s a, 1 H) 6.39 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.57 (t, *J*=1.7 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 2 H) 7.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.8, 6.9 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 12.19 (s a, 1 H)

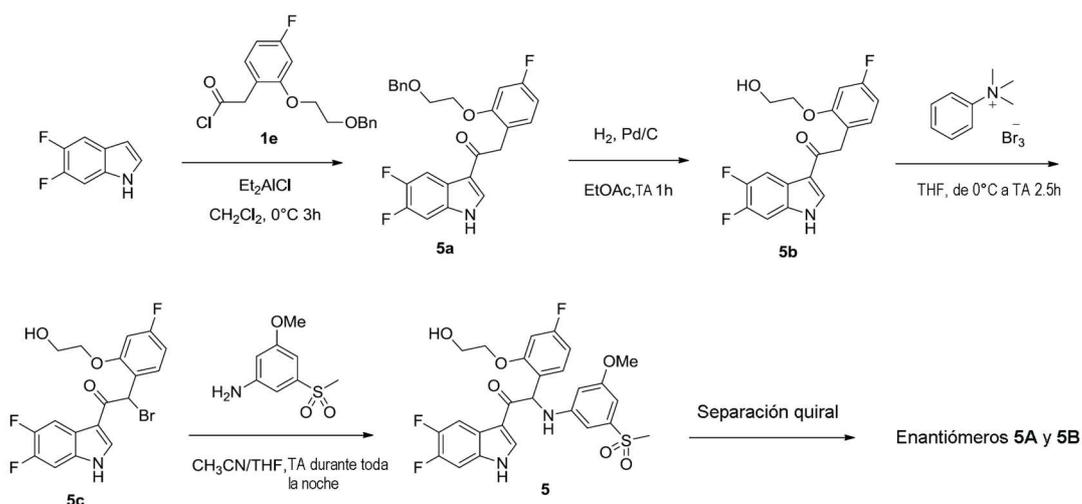
LC/MS (método LC-C): tR 3.07 min, MH⁺ 561

[α]_D20: +112.8° (c 0.257, DMF)

SFC quiral (método SFC-B): tR 4.69 min, pureza quiral 100%.

- 25 Punto de fusión: 162 °C

Ejemplo 5: síntesis de 1-(5,6-difluoro-1H-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)amino)etanona (Compuesto **5**) y separación quiral en los Enantiómeros **5A** y **5B**.



Síntesis del intermedio 5a:

- 30 Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (9.5 mL, 9.50 mmol) a 0 °C, a una solución de 5,6-difluoro-1H-indol [CAS 169674-01-5] (0.73 g, 4.73 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). Después de 30 min a 0 °C, se añadió lentamente una solución de cloruro de 2-(2-(2-(benziloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (2.29 g, 7.10 mmol, síntesis: remítase al Ejemplo 1) en diclorometano (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió una

solución 1 M de sal de Rochelle. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 0% a un 50%) en heptano para proporcionar 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(5,6-difluoro-1*H*-indol-3-il)etanona **5a** (0.66 g).

Síntesis del intermedio 5b:

Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(5,6-difluoro-1*H*-indol-3-il)etanona **5a** (0.66 g, 1.50 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0.07 g) en EtOAc (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 30% a un 85%) en heptano para obtener 1-(5,6-difluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **5b** (0.28 g).

Síntesis del intermedio 5c:

Una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio [CAS 4207-56-1] (0.93 g, 2.47 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota a 0°C a una solución de 1-(5,6-difluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **5b** (0.79 g, 2.29 mmol) en THF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2.5 h. El precipitado se separó por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-bromo-1-(5,6-difluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **5c** (0.98 g), la cual se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Síntesis del Compuesto 5 y separación quiral en los Enantiómeros 5A y 5B:

Una mezcla de 2-bromo-1-(5,6-difluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona **5c** (0.98 g, 2.28 mmol) y 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-4] (1.36 g, 6.78 mmol) en CH₃CN (6 mL) y THF (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc (de un 15% a un 70%) en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con EtOAc. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron al vacío para obtener 1-(5,6-difluoro-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **5**, 0.53 g) como una mezcla racémica.

La separación quiral de los Enantiómeros del Compuesto **5** (482 mg) se llevó a cabo utilizando la separación quiral de fase normal (fase estacionaria: AS 20 µm, fase móvil: 100% de MeOH). Las fracciones con el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el Enantiómero **5A** como el primer producto eluido y el Enantiómero **5B** como el segundo producto eluido. El enantiómero **5A** se purificó mediante cromatografía flash (fase estacionaria: sílice Grace Reveleris® 12 g, fase móvil: gradiente de heptano/EtOAc/EtOH de 100/0/0 a 40/45/15). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se coevaporaron con CH₃CN. El residuo se liofilizó en una mezcla de CH₃CN (3 mL) y agua (3 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el Enantiómero **5A** (0.147 g). El enantiómero **5B** se purificó mediante cromatografía flash (fase estacionaria: sílice Grace Reveleris® 12 g, fase móvil: gradiente de heptano/EtOAc/EtOH de 100/0/0 a 40/45/15). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se coevaporaron con CH₃CN. El residuo se liofilizó en una mezcla de CH₃CN (3 mL) y agua (3 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el Enantiómero **5B** (0.107 g).

Compuesto 5:

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.89 – 4.09 (m, 2 H) 4.18 (m, 2 H) 5.30 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 6.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1 H) 6.90 – 6.99 (m, 2 H) 7.07 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.37 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H) 7.50 (dd, *J*=10.7, 7.0 Hz, 1 H) 8.01 (dd, *J*=11.2, 8.2 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 12.29 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-F): t_R 1.10 min, MH⁺ 549

Enantiómero 5A:

¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.86 - 4.07 (m, 2 H) 4.17 (t, *J*=4.8 Hz, 2 H) 5.30 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 6.35 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.57 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.63 - 6.67 (m, 1 H) 6.72 (td, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 2 H) 7.07 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 7.50 (dd, *J*=10.7, 7.0 Hz, 1 H) 8.01 (dd, *J*=11.1, 8.1 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 12.29 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-A): t_R 1.03 min, MH⁺ 549

[α]_D20: +122.7° (c 0.49, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 3.28 min, MH⁺ 549, pureza quiral 100%.

Enantiómero 5B:

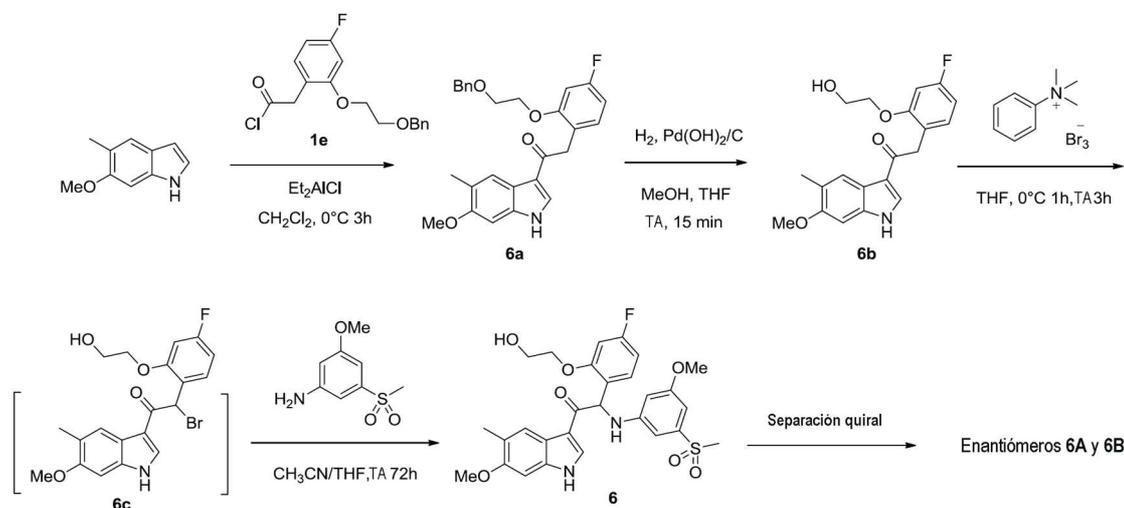
¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.86 - 4.07 (m, 2 H) 4.18 (t a, *J*=4.8 Hz, 2 H) 5.30 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 6.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.58 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 6.63 - 6.67 (m, 1 H) 6.73 (td, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 2 H) 7.07 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 7.50 (dd, *J*=10.7, 6.9 Hz, 1 H) 8.02 (dd, *J*=11.1, 8.1 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 12.29 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-A): tR 1.04 min, MH⁺ 549

[α]_D20: -123.3° (c 0.48, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 3.74 min, MH⁺ 549, pureza quiral 100%.

10 **Ejemplo 6:** síntesis de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona (Compuesto **6**) y separación quiral en los Enantiómeros **6A** y **6B**.



Síntesis del intermedio 6a:

15 Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (35.8 mL, 35.8 mmol) a 0 °C a una solución de 6-metoxi-5-metil-1*H*-indol [CAS 1071973-95-9] (3.85 g, 23.9 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL). Después de 30 min a 0 °C, se añadió lentamente cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (8.5 g, 26.3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió hielo-agua y la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de la sal de Rochelle y a continuación con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Al residuo se añadió la cantidad mínima de CH₂Cl₂, el precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-metoxi-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **6a** (6.6 g).

Síntesis del intermedio 6b:

25 Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-metoxi-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **6a** (5.2 g, 11.6 mmol) en CH₃OH (200 mL) y THF (100 mL) se hidrogenó a presión atmosférica en H₂ durante 15 min con Pd(OH)₂/C al 20% (2.45 g, 3.49 mmol). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con EtOAc/THF 70/30. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó con Et₂O, el precipitado se separó por filtración y se secó para obtener 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-metoxi-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **6b** como un polvo blanco (2.54 g).

Síntesis del Compuesto 6 y separación quiral de los Enantiómeros 6A y 6B:

30 En un flujo de N₂ a 0 °C, una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio [CAS 4207-56-1] (2.4 g, 6.38 mmol) en THF (15 mL) se añadió gota a gota a una solución de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-metoxi-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **6b** (2.28 g, 6.38 mmol) en THF (100 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se retiró el baño de refrigeración y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió gota a gota 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-4] (3.85 g, 19.1 mmol) en CH₃CN (45 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió EtOAc y se lavó con HCl 1 N (dos veces), se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo crudo (4 g) se combinó con otra fracción (1 g) y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm, 120 g, CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para obtener 2-(4-fluoro-2-(2-

hidroxietoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona (Compuesto **6**, 1.3 g) como una mezcla racémica.

- 5 Los enantiómeros del Compuesto **6** (1.55 g) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralcel® OD-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 60% de CO₂, 40% de MeOH (+0.3% de *i*PrNH₂)) para proporcionar 590 mg del primer enantiómero eluido y 613 mg del segundo enantiómero eluido. El primer enantiómero eluido se cristalizó en Et₂O. El precipitado se separó por filtración y se secó para obtener 529 mg del Enantiómero **6A**. El segundo enantiómero eluido se cristalizó en Et₂O. El precipitado se separó por filtración y se secó para obtener 517 mg del Enantiómero **6B**.

Compuesto 6:

- 10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.90 - 3.97 (m, 1 H) 3.98 - 4.06 (m, 1 H) 4.17 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H) 5.29 (t a, *J*=4.9 Hz, 1 H) 6.31 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.56 (t, *J*=1.7 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 6.91 - 6.95 (m, 2 H) 6.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.5, 6.9 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 11.82 (s, 1 H)

LC/MS (método LC-G): t_R 2.67 min, MH⁺ 557

Enantiómero 6A:

- 15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.94 (dq, *J*=8.2, 4.1 Hz, 1 H) 4.03 (dq, *J*=11.7, 5.6 Hz, 1 H) 4.17 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H) 5.29 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 6.32 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.56 (m, 1 H) 6.64 (s a, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 2 H) 6.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.5, 6.9 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 11.82 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-C): t_R 2.87 min, MH⁺ 557

- 20 [α]_{D20}: +125.5° (c 0.2527, DMF)

SFC quiral (método SFC-C): t_R 2.52 min, MH⁺ 557, pureza quiral 100%.

Punto de fusión: 232°C

Enantiómero 6B:

- 25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.90 - 3.97 (m, 1 H) 3.99 - 4.07 (m, 1 H) 4.17 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H) 5.29 (s a, 1 H) 6.32 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.56 (m, 1 H) 6.64 (s a, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 2 H) 6.99 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.4, 7.1 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 11.82 (s a, 1 H)

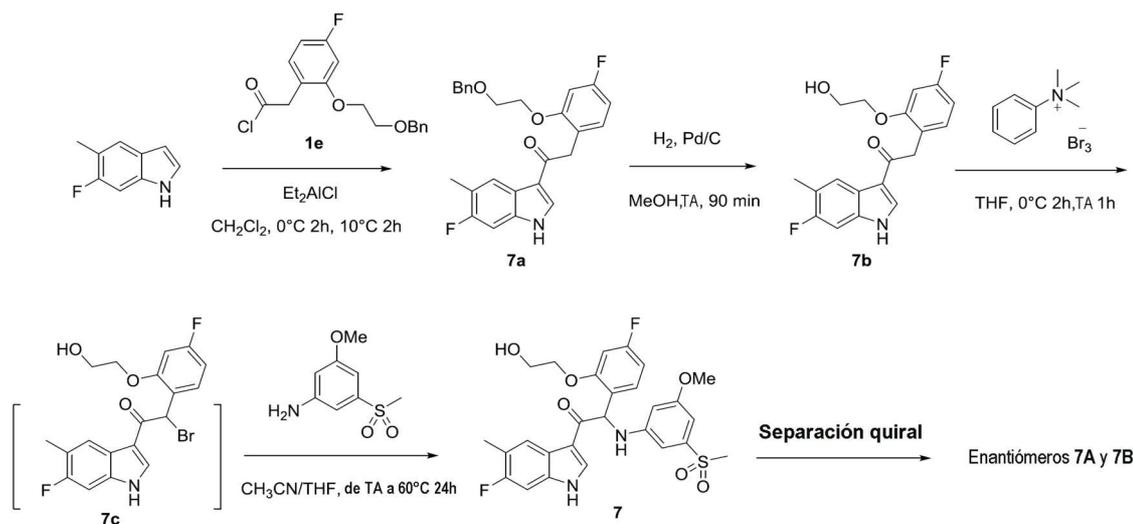
LC/MS (método LC-C): t_R 2.87 min, MH⁺ 557

[α]_{D20}: -127.1° (c 0.2455, DMF)

- 30 SFC quiral (método SFC-C): t_R 4.14 min, MH⁺ 557, pureza quiral 100%.

Punto de fusión: 235°C

Ejemplo 7: síntesis de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **7**) y separación quiral en los Enantiómeros **7A** y **7B**.



Síntesis del intermedio 7a:

Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (25.1 mL, 25.1 mmol) a 0°C y en un flujo de N₂, a una solución de 6-fluoro-5-metil-1*H*-indol [CAS 162100-95-0] (2.5 g, 16.8 mmol) en CH₂Cl₂ (135 mL). Después de 10 min a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (8.11 g, 25.1 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 0 °C durante un periodo de 45 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a 10 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de sal de Rochelle [6100-16-9] (9.46 g, 33.5 mmol) en agua (10 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a continuación se permitió que se calentara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron THF (150 mL) y Na₂SO₄ (40 g) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró a través de dicalite® y se lavó abundantemente con THF. Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida y se coevaporaron con tolueno. El residuo se cristalizó en CH₃CN (10 mL), se separó por filtración, se lavó con CH₃CN (2x) y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar una primera fracción de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **7a** (1.86 g). El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo (7.7 g) se purificó mediante cromatografía flash (fase estacionaria: Grace Reveleris® sílice 120 g, Fase móvil: heptano/EtOAc gradiente de 100/0 a 0/100). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se dejaron reposar en un recipiente abierto para permitir la evaporación del disolvente y la cristalización del producto. El precipitado se aisló por filtración, se lavó 3x con heptano/EtOAc (1/1) y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar una segunda (1.51 g) y una tercera (0.75 g) fracción del intermedio **7a**.

Síntesis del intermedio 7b:

Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **7a** (1.86 g, 4.27 mmol) en metanol (80 mL) se hidrogenó a presión atmosférica en H₂ durante 90 min con Pd/C al 10% (0.5 g). La mezcla se filtró a través de un lecho de dicalite® y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se agitó en éter diisopropílico (10 mL). El precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE (4x 1.5 mL) y se secó al vacío a 50 °C para obtener 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **7b** (330 mg).

Síntesis del Compuesto 7 y separación quiral de los Enantiómeros 7A y 7B:

En un flujo de N₂ a 0 °C, una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio [CAS 4207-56-1] (447 mg, 1.24 mmol) en THF (25 mL) se añadió gota a gota a una solución de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **7b** (390 mg, 1.13 mmol) en THF (25 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción, que contenía 2-bromo-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **7c** cruda, se mezcló con una solución de 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-4] (579 mg, 2.88 mmol) y diisopropiletilamina (165 µL, 0.96 mmol) en CH₃CN (100 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche en una atmósfera de N₂. La temperatura de reacción se incrementó posteriormente hasta 50 °C durante 4 h y hasta 60 °C durante 24 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con HCl 1 N (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (100 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase estacionaria: Grace Reveleris® 120 g, eluyente: gradiente de EtOAc/EtOH(3:1)/heptano de 0/100 a 50/50). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo sólido se cristalizó en MeOH/agua. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con MeOH/agua 1/1 (4 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(6-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **7**, 205 mg) racémica.

La separación quiral de los enantiómeros del Compuesto **7** se realizó mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak® Diacel AS 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + 0.4% de *i*PrNH₂). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Enantiómero **7A** como el primer producto eluido y el Enantiómero **7B** como el segundo producto eluido. Ambos enantiómeros se agitaron en MeOH/agua 1/1 (10 mL) y se agitaron durante 1 h. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron al vacío a 40 °C para proporcionar el Enantiómero **7A** (8 mg) y el Enantiómero **7B** (32 mg) como polvos blancos.

Enantiómero **7A**:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.30 (d, *J*=1.1 Hz, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.89 - 4.07 (m, 2 H) 4.18 (t, *J*=4.5 Hz, 2 H) 5.28 (s a, 1 H) 6.33 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.57 (t, *J*=1.7 Hz, 1 H) 6.64 (t, *J*=2.3 Hz, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.89 - 6.96 (m, 2 H) 6.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.19 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.6, 7.0 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 11.89 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-B): tR 1.95 min, MH⁺ 545

[α]_D20: +141.4° (c 0.43, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 3.36 min, MH⁺ 545, pureza quiral 98.9%.

Enantiómero **7B**:

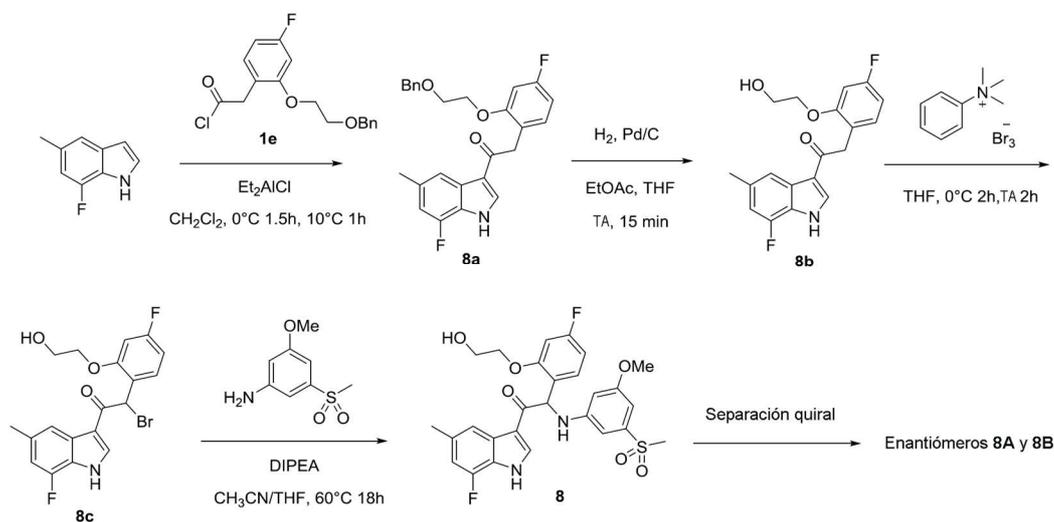
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.30 (d, *J*=1.3 Hz, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.88 - 4.05 (m, 2 H) 4.18 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H) 5.34 (s a, 1 H) 6.32 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.56 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 6.64 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H) 6.70 (td, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1 H) 6.89 - 6.95 (m, 2 H) 6.98 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.19 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H)

LC/MS (método LC-B): tR 1.95 min, MH⁺ 545

[α]_D20: -144.7° (c 0.465, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 3.77 min, MH⁺ 545, pureza quiral 100%.

Ejemplo 8: síntesis de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-1-(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **8**) y separación quiral en los Enantiómeros **8A** y **8B**.



Síntesis del intermedio **8a**:

Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (18.6 mL, 18.6 mmol) a 0 °C y en un flujo de N₂, a una solución de 7-fluoro-5-metil-1*H*-indol [CAS 442910-91-0] (1.85 g, 12.4 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL). Después de 5 min a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (6.0 g, 18.6 mmol) en CH₂Cl₂ (35 mL) a 0 °C durante un periodo de 50 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 6 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 90 min y a 10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de sal de Rochelle [6100-16-9] (7.0 g, 24.8 mol) en agua (7.5 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a continuación se permitió que se calentara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron THF (125 mL) y Na₂SO₄ (30 g) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró a través de dicalite®, se lavó abundantemente con THF y los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida. El residuo se agitó en CH₃CN (7.5 mL) a 40 °C durante 1 h. El precipitado se separó por filtración,

se lavó con CH₃CN (2x) y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **8a** (dos lotes: 0.55 g y 1.86 g).

Síntesis del intermedio **8b**:

5 Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **8a** (2.4 g, 5.51 mmol) en EtOAc (80 mL) y THF (10 mL) se hidrogenó a presión atmosférica en H₂ durante 15 min con Pd/C al 10% (0.5 g). La mezcla se filtró a través de un lecho de dicalite® y la masa retenida sobre el filtro se lavó con EtOAc y THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se agitó en éter diisopropílico/éter dietílico 1/1 (30 mL). El precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE/Et₂O 1/1 (3x) y se secó al vacío a 50 °C para obtener 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **8b** (1.47 g).

10 Síntesis del intermedio **8c**:

Una solución de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **8b** (1.47 g, 4.26 mmol) en THF (40 mL) se enfrió hasta 0 °C, en un flujo de N₂. Se añadió en porciones tribromuro de feniltrimetilamonio [CAS 4207-56-1] (1.68 g, 4.47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con THF y los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida para obtener 2-bromo-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **8c** (1.81 g), la cual se utilizó sin una purificación adicional en la siguiente etapa.

Síntesis del Compuesto **8** y separación quiral de los Enantiómeros **8A** y **8B**:

2-Bromo-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **8c** (1.81 g, 4.26 mmol), 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-4] (1.71 g, 8.51 mmol) y diisopropiletamina (1.47 mL, 8.51 mmol) se disolvieron en CH₃CN (60 mL) y THF (40 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h en una atmósfera de N₂. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se vertió sobre agua (400 mL). El producto se extrajo con Et₂O (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo (3.4 g) se purificó mediante cromatografía flash (fase estacionaria: sílice Grace Reveleris® 80 g, fase móvil: gradiente de heptano/EtOAc/EtOH de 100/0/0 a 40/45/15). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El producto se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: Uptisphere® C18 ODB – 10 µm, 200 g, 5 cm, fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN). Las fracciones deseadas se combinaron y los componentes volátiles orgánicos se evaporaron muy lentamente en un evaporador rotatorio a presión reducida (temperatura del baño 40 °C), lo que permitió que el producto precipitara. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con agua (4x) y se secaron al vacío a 50 °C para proporcionar 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **8**, 1.26 g) racémica.

La separación quiral de los enantiómeros del Compuesto **8** se llevó a cabo mediante separación quiral de fase normal (fase estacionaria: AS 20 µm, fase móvil: 100% de metanol). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Enantiómero **8A** como el primer producto eluido y el Enantiómero **8B** como el segundo producto eluido. Ambos residuos se agitaron en agua (3 mL) y MeOH (2 mL), se separaron por filtración, se lavaron (3x) con MeOH/agua (1/2) y se secaron al vacío a 45 °C para proporcionar el Enantiómero **8A** (416 mg) y el Enantiómero **8B** (399 mg).

Compuesto **8**:

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.90 - 4.03 (m, 2 H) 4.16 (t, *J*=4.7 Hz, 2 H) 5.22 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H) 6.37 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.57 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 6.65 (t, *J*=2.3 Hz, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.87 - 6.96 (m, 3 H) 6.99 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 7.80 (s a, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 12.50 (s, 1 H)

LC/MS (método LC-B): t_R 1.97 min, MH⁺ 545

Enantiómero **8A**:

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.89 - 4.03 (m, 2 H) 4.16 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H) 5.22 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 6.37 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.57 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.65 (t, *J*=2.3 Hz, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.87 - 6.96 (m, 3 H) 6.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 12.50 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-A): t_R 1.05 min, MH⁺ 545

50 [α]_D20: +146.7° (c 0.54, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): t_R 3.18 min, MH⁺ 545, pureza quiral 100%.

Enantiómero **8B**:

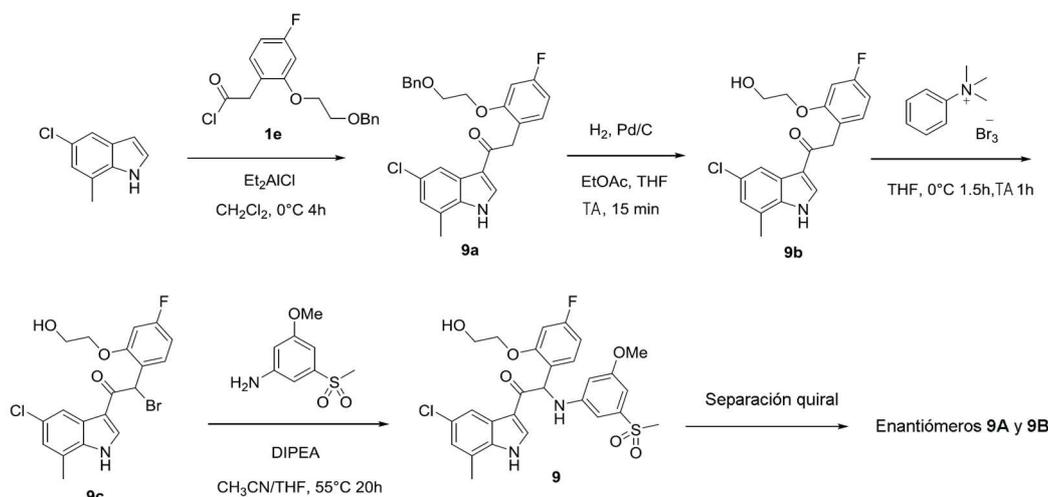
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.89 - 4.03 (m, 2 H) 4.16 (t, $J=4.6$ Hz, 2 H) 5.22 (t a, $J=5.3$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 6.57 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H) 6.65 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H) 6.71 (td, $J=8.5$, 2.4 Hz, 1 H) 6.86 - 6.96 (m, 3 H) 6.99 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.37 (dd, $J=8.6$, 6.8 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 12.50 (s a, 1 H)

5 LC/MS (método LC-A): tR 1.05 min, MH+ 545

$[\alpha]_{\text{D}20}$: -144.5° (c 0.53, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 3.59 min, MH+ 545, pureza quiral 99.3%.

Ejemplo 9: síntesis de 1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)etanona (Compuesto **9**) y separación quiral en los Enantiómeros **9A** y **9B**.



10

Síntesis del intermedio 9a:

Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (28.1 mL, 28.1 mmol) a 0°C y en un flujo de N₂, a una solución de 5-cloro-7-metil-1*H*-indol [CAS 15936-77-3] (3.1 g, 18.7 mmol) en CH₂Cl₂ (175 mL). Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (9.06 g, 28.1 mmol) en CH₂Cl₂ (75 mL) a 0 °C durante un periodo de 75 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 4 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de sal de Rochelle [6100-16-9] (10.6 g, 37.4 mol) en agua (11 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a continuación se permitió que se calentara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron THF (200 mL) y Na₂SO₄ (45 g) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró a través de dicalite®, se lavó abundantemente con THF y los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida. El residuo se agitó en CH₃CN (15 mL) a 40 °C. El precipitado se separó por filtración, se lavó con CH₃CN (2x) y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **9a** (4.0 g).

15

20

Síntesis del intermedio 9b:

Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)etanona **9a** (4.0 g, 8.85 mmol) en EtOAc (80 mL) y THF (50 mL) se hidrogenó a presión atmosférica en H₂ durante 15 min con Pd/C al 10% (0.5 g). La mezcla se filtró a través de un lecho de dicalite® y la masa retenida sobre el filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se agitó en éter diisopropílico/éter dietílico 1/1 (40 mL). El precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE/Et₂O 1/1 (3x) y se secó al vacío a 45 °C para obtener 1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etanona **9b** (2.88 g).

25

30

Síntesis del intermedio 9c:

Una solución de 1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etanona **9b** (1.5 g, 4.15 mmol) en THF (40 mL) se enfrió hasta 0 °C, en un flujo de N₂. Se añadió en porciones tribromuro de feniltrimetilamonio [CAS 4207-56-1] (1.64 g, 4.35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 min y a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con THF (3x) y los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida para obtener 2-bromo-1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etanona **9c** (1.83 g), la cual se utilizó sin una purificación adicional en la siguiente etapa.

35

Síntesis del Compuesto 9 y separación quiral de los Enantiómeros 9A y 9B:

5 2-Bromo-1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etanona **9c** (1.83 g, 4.15 mmol), 3-metoxi-5-(metilsulfonil)anilina [CAS 62606-02-4] (1.67 g, 8.29 mmol) y diisopropiletamina (1.43 mL, 8.29 mmol) se disolvieron en CH₃CN (60 mL) y THF (40 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 20 h en una atmósfera de N₂. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se vertió sobre agua (400 mL). El producto se extrajo con Et₂O (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se agitó en CH₂Cl₂ (7.5 mL). Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron (2x) con CH₂Cl₂ y se secaron al vacío a 45 °C para proporcionar 1-(5-cloro-7-metil-1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)amino)etanona (Compuesto **9**, 1.08 g) racémica.

10 La separación quiral de los enantiómeros del Compuesto **9** se llevó a cabo mediante separación quiral de fase normal (fase estacionaria: AS 20 μm, fase móvil: 100% de metanol). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Enantiómero **9A** como el primer producto eluido y el Enantiómero **9B** como el segundo producto eluido. Ambos enantiómeros se cristalizaron en CH₂Cl₂ (4 mL), se separaron por filtración, se lavaron (3x) con CH₂Cl₂ y se secaron al vacío a 45 °C para proporcionar el Enantiómero **9A** (256 mg) y el Enantiómero **9B** (183 mg).

15 Enantiómero **9A**:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.47 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.90 - 4.07 (m, 2 H) 4.18 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H) 5.28 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 6.38 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.58 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 6.67 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 2 H) 7.01 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.07 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H)

20 LC/MS (método LC-B): tR 2.06 min, MH+ 561

[α]_D20: +145.3° (c 0.45, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): Rt 3.63 min, MH+ 561, pureza quiral 100%.

Enantiómero **9B**:

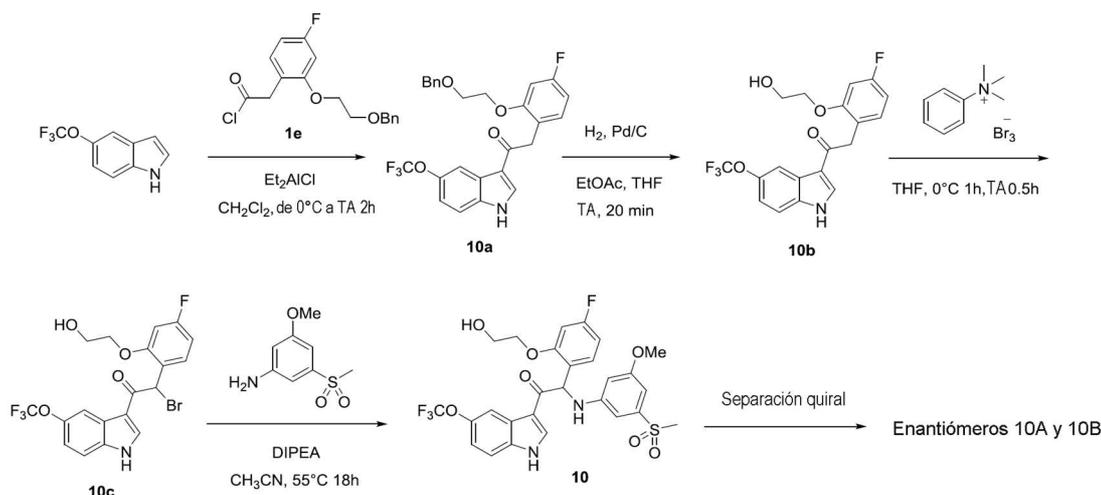
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.47 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.90 - 4.07 (m, 2 H) 4.17 (t, *J*=4.7 Hz, 2 H) 5.28 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 6.38 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.57 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 6.66 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H) 6.71 (td, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 2 H) 7.01 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.06 - 7.09 (m, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.6, 7.0 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.64 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H) 12.29 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H)

LC/MS (método LC-A): tR 1.13 min, MH+ 561

[α]_D20: -144.6° (c 0.605, DMF)

30 SFC quiral (método SFC-E): tR 4.14 min, MH+ 561, pureza quiral 100%.

Ejemplo 10: síntesis de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)amino)-1-(5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona (Compuesto **10**) y separación quiral en los Enantiómeros **10A** y **10B**.



Síntesis del intermedio **10a**:

35 Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (18.6 mL, 18.6 mmol) a 0 °C y en un flujo de N₂, a una solución de 5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol [CAS 262593-63-5] (2.5 g, 12.4 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL). Después de agitar

durante 15 min a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (6.02 g, 18.6 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) a 0 °C, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 7 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de sal de Rochelle [6100-16-9] (7.02 g, 24.9 mmol) en agua (7 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se permitió que se calentara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron THF (150 mL) y Na₂SO₄ (25 g) y la mezcla se agitó durante 1.5 h. La mezcla se filtró a través de dicalite®. La masa retenida sobre el filtro se lavó con THF (4x 150 mL) y los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida y se coevaporaron con CH₃CN. El aceite residual se solidificó después de reposar durante toda la noche. El producto se agitó en CH₃CN (5 mL). El precipitado se separó por filtración, se lavó con CH₃CN (3x 1 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar una primera fracción de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(5-trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **10a** (1.3 g). Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida. El residuo (7 g) se purificó mediante cromatografía flash (fase estacionaria: sílice Biotage® SNAP Ultra 100 g, fase móvil: gradiente de heptano/EtOAc/EtOH de 100/0/0 a 40/45/15). Las fracciones deseadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se coevaporaron con CH₃CN y tolueno. El aceite restante se purificó con una mezcla de tolueno/heptano 1/1 (30 mL). Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron 2x con tolueno/heptano 1/1 y se secaron al vacío a 50 °C para proporcionar una segunda fracción del intermedio **10a** (1.97 g).

Síntesis del intermedio 10b:

Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **10a** (1.97 g, 4.04 mmol) en EtOAc (75 mL) y THF (10 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica en H₂ durante 20 min con Pd/C al 10% (0.5 g). La mezcla se filtró a través de un lecho de dicalite® y se lavó con THF. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo sólido se agitó en CH₂Cl₂ (3.5 mL). El precipitado se separó por filtración, se lavó con CH₂Cl₂ (3x 1 mL) y se secó al vacío a 45 °C para obtener 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **10b** (1.49 g).

Síntesis del intermedio 10c:

Una solución de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **10b** (1.49 g, 3.75 mmol) en THF (60 mL) se enfrió hasta 0 °C, en un flujo de N₂. Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio [CAS 4207-56-1] (1.48 g, 3.94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 30 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con THF (2x) y los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida para obtener 2-bromo-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **10c** (1.79 g), la cual se utilizó sin una purificación adicional en la siguiente etapa.

Síntesis del Compuesto 10 y separación quiral de los Enantiómeros 10A y 10B:

2-Bromo-2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **10c** (1.79 g, 3.76 mmol), 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-4] (3.41 g, 17.0 mmol) y diisopropiletilamina (2.92 mL, 17.0 mmol) se disolvieron en CH₃CN (90 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 18 h en una atmósfera de N₂. Se retiró una fracción sólida por filtración, se lavó con THF (2x) y se desechó (material de partida que no había reaccionado, 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina). Se añadió agua a los filtrados combinados y se extrajo el producto con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase estacionaria: sílice Grace Reveleris® 80 g, fase móvil: gradiente de EtOAc:EtOH(3:1)/heptano de 0/100 a 40/60). Las fracciones con el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge® Prep C18 OBD – 10 µm, 50 x 150 mm, fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se coevaporaron con MeOH para obtener 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1-(5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona (Compuesto **10**, 861 mg) racémica.

La separación quiral de los enantiómeros del Compuesto **10** (810 mg) se llevó a cabo mediante separación quiral de fase normal (fase estacionaria: Whelk-O1 (R,R), fase móvil: 80% de heptano, 20% de etanol). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Enantiómero **10A** como el primer producto eluido y el Enantiómero **10B** como el segundo producto eluido. Ambos enantiómeros se purificaron posteriormente mediante cromatografía en columna (sílice Grace Reveleris® 12 g, eluyente: gradiente de EtOAc:EtOH(3:1)/heptano de 0/100 a 40/60). Las fracciones con el producto se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se coevaporaron con MeOH. Los residuos se hicieron solidificar mediante precipitación en una mezcla de disolventes de MeOH y agua, se separaron por filtración y se secaron a 50 °C al vacío para proporcionar el Enantiómero **10A** (119 mg) y el Enantiómero **10B** (78 mg).

Enantiómero 10A:

¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.85 - 4.08 (m, 2 H) 4.14 - 4.21 (m, 2 H) 5.32 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 6.37 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.57 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 6.64 (s a, 1 H) 6.69 - 6.78 (m, 1 H) 6.90 - 6.99 (m, 2 H) 7.08 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.21 (br d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.8, 7.0 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.07 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 12.37 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-A): tR 1.11 min, MH⁺ 597

[α]_D20: -112.2° (c 0.565, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 2.95 min, MH⁺ 597, pureza quiral 99.8%.

Enantiómero 10B:

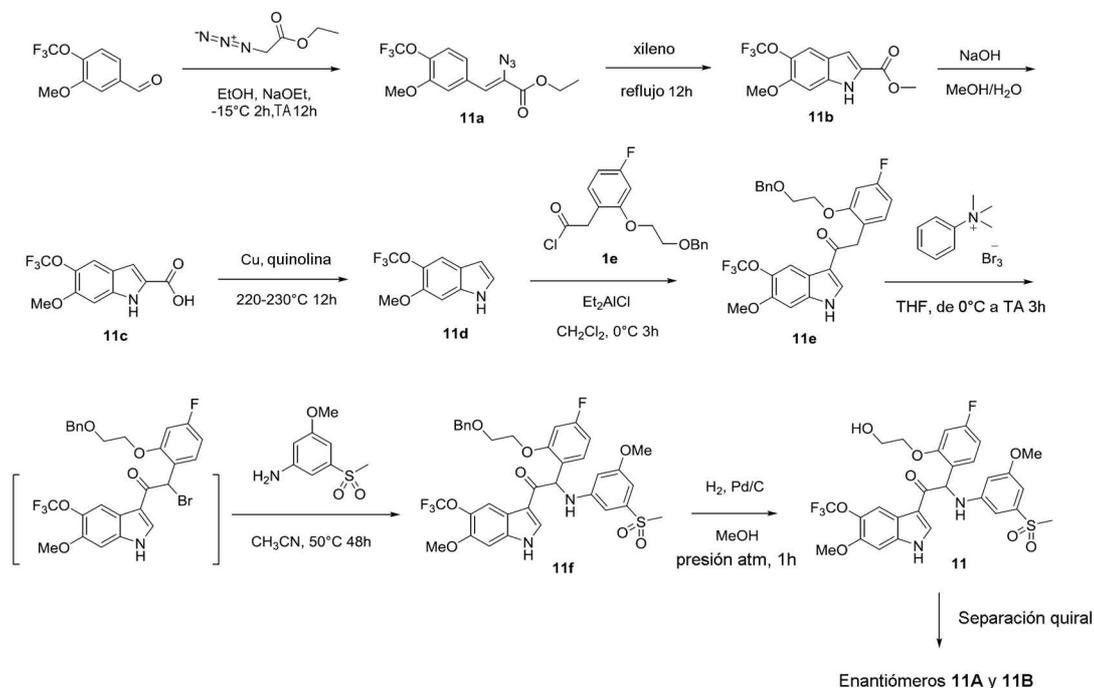
- 5 ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.88 - 4.07 (m, 2 H) 4.14 - 4.21 (m, 2 H) 5.32 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 6.37 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.56 - 6.59 (m, 1 H) 6.65 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.73 (td, *J*=8.4, 2.6 Hz, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 2 H) 7.08 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.21 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.8, 7.0 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 12.38 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-A): tR 1.11 min, MH⁺ 597

- 10 [α]_D20: +112.1° (c 0.527, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 2.65 min, MH⁺ 597, pureza quiral 98.2%.

Ejemplo 11: síntesis de 2-(4-cloro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona (Compuesto **11**) y separación quiral en los enantiómeros **11A** y **11B**.



15 Síntesis del intermedio 11a:

A una solución enfriada (-15 °C) de 3-metoxi-4-(trifluorometoxi)benzaldehído [CAS 853771-90-1] (50 g, 230 mmol) y azidoacetato de etilo (89 g, 690 mmol) en EtOH (400 mL) se añadió gota a gota, durante un periodo de 2 h, una solución de NaOEt (0.69 mol, preparada a partir de 15.9 g de Na y 700 mL de EtOH). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de enfriarla en un baño de hielo, la reacción se desactivó con una solución saturada de NH₄Cl (1.2 L) y se agitó durante 10 min. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener (Z)-2-azido-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)acrilato de etilo **11a** (32 g) como un sólido amarillento.

Síntesis del intermedio 11b:

- 25 Una solución de (Z)-2-azido-3-(3-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)acrilato de etilo **11a** (3 g, 10 mmol) en xileno (40 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó con hexano (50 mL) y el precipitado se separó por filtración para obtener 6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo **11b** (rendimiento: 1.4-1.6 g) como un sólido amarillo.

Síntesis del intermedio 11c:

A una mezcla de 6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo **11b** (25 g, 87 mmol) en MeOH/H₂O (2/1,

300 mL), se añadió NaOH (7 g, 175 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución transparente. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó la mayor parte del metanol a presión reducida y la solución acuosa restante se acidificó con HCl conc. hasta un pH de 3-4. El producto se extrajo con EtOAc (2x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a presión reducida para obtener el ácido 6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico **11c** (22.7 g) como un sólido gris.

Síntesis del intermedio **11d**:

Una suspensión del ácido 6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico **11c** (7.5 g, 27 mmol) y Cu (1.22 g, 0.7 eq) en quinolina (150 mL) se calentó hasta 220-230 °C en una atmósfera inerte durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter *tert*-butil metílico (MTBE, 400 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHSO₄ (2x 500 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol **11d** (3.75 g) como un sólido amarillo.

Síntesis del intermedio **11e**:

Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (7.8 mL, 7.8 mmol) a 0 °C a una solución de 6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (1.2 g, 5.19 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL). Después de 30 min a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (1.94 g, 6.0 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se desactivó cuidadosamente a 0 °C con hielo y a continuación con agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm, 80 g, eluyente: CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para obtener 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **11e** (1.6 g).

Síntesis del intermedio **11f**:

En un flujo de N₂ a 0 °C, una solución de tribromuro de trimetilfenilamonio (1.1 g, 2.9 mmol) en THF (40 mL) se añadió gota a gota a una solución de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **11e** (1.5 g, 2.9 mmol) en THF (40 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se retiró el baño de refrigeración y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-04] (1.75 g, 8.7 mmol) en CH₃CN (40 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 48 h a 50 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió EtOAc, se lavó con agua, HCl 1 N (3x) y, a continuación, con agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm, 80 g, eluyente: CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **11f** (1 g).

Síntesis del Compuesto **11** y separación quiral en los Enantiómeros **11A** y **11B**:

Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **11f** (1 g, 1.39 mmol) en CH₃OH (30 mL) se hidrogenó a presión atmosférica en H₂ durante 1 h utilizando Pd/C al 10% (300 mg, 0.28 mmol) como catalizador. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho de celite®. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm, 40 g, eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Se llevó a cabo una segunda purificación mediante HPLC en fase inversa (fase estacionaria: XBridge® - C18 10 µm, 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de un 50% de NH₄HCO₃ (0.2%) / 50% de MeOH a un 0% de NH₄HCO₃ (0.2%) / 100% de MeOH). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para obtener, después de la solidificación en éter diisopropílico, 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona (compuesto **11**, 170 mg) como una mezcla racémica. Los enantiómeros del Compuesto **11** (150 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak® AD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de CO₂, 30% de *i*PrOH (+ 0.3% de *i*PrNH₂)) para proporcionar 67 mg del primer enantiómero eluido y 70 mg del segundo enantiómero eluido. El primer enantiómero eluido se hizo solidificar en éter diisopropílico/éter de petróleo para obtener 58 mg del Enantiómero **11A**. El segundo enantiómero eluido se hizo solidificar en éter diisopropílico/éter de petróleo para obtener 58 mg del Enantiómero **11B**.

Compuesto **11**:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.07 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 3.88 - 4.06 (m, 2 H) 4.17 (t, *J*=4.5 Hz, 2 H) 5.26 (s a, 1 H) 6.33 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.57 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.72 (td, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 2 H) 7.01 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.6, 7.1 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 12.14 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-C): tR 2.99 min, MH⁺ 627

Compuesto **11A**:

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 3.89 - 4.08 (m, 2 H) 4.16-4.19 (m, 2 H) 5.30 (s a, 1 H) 6.34 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.63 (s a, 1 H) 6.72 (td, *J*=8.4, 1.9 Hz, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 2 H) 7.05 (br d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.38 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 12.14 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-C): tR 2.99 min, MH+ 627

5 [α]_D20: -90.3° (c 0.29, DMF)

SFC quiral (método SFC-F): Rt 2.31 min, MH+ 627, pureza quiral 100%.

Compuesto 11B:

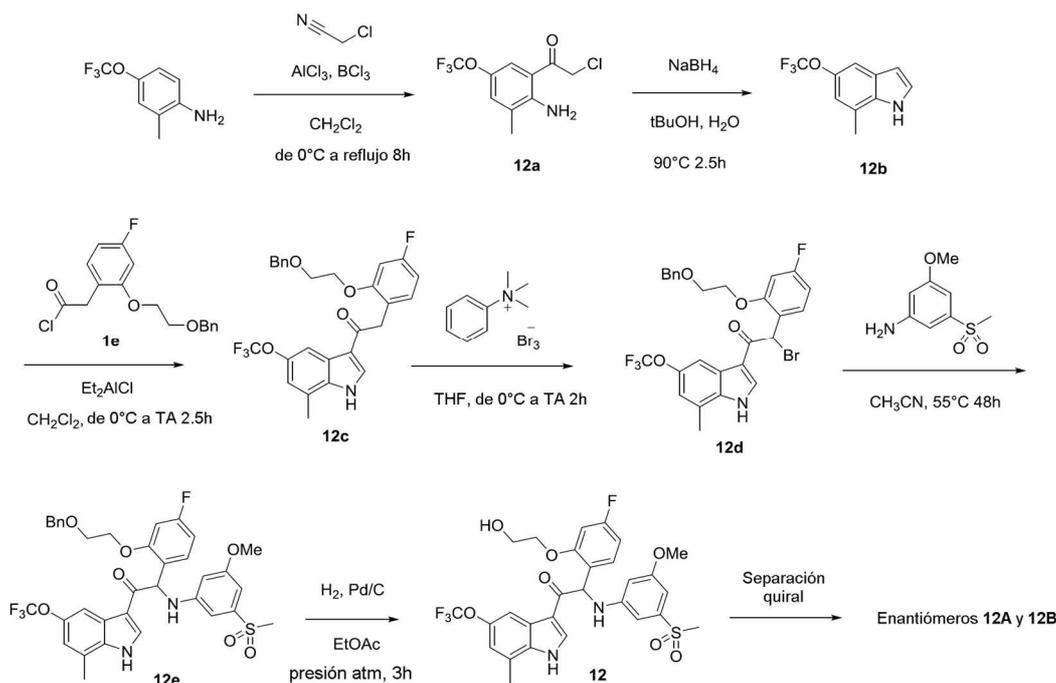
10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 3.89 - 4.08 (m, 2 H) 4.14-4.20 (m, 2 H) 5.30 (s a, 1 H) 6.34 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.63 (s a, 1 H) 6.72 (td, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 6.90 - 6.99 (m, 2 H) 7.05 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.38 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 12.10 (s a, 1 H)

LC/MS (método LC-C): tR 2.99 min, MH+ 627

[α]_D20: +95.4° (c 0.26, DMF)

SFC quiral (método SFC-F): tR 3.29 min, MH+ 627, pureza quiral 100%.

15 **Ejemplo 12:** síntesis de 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)amino)-1-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona (compuesto **12**) y separación quiral en los Enantiómeros **12A** y **12B**.



Síntesis del intermedio 12a:

Una mezcla de cloruro de boro (III) 1 M en CH₂Cl₂ (25.5 mL, 25.5 mmol) y cloruro de aluminio (III) (3.40 g, 25.5 mmol) se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una solución de 2-metil-4-(trifluorometoxi)anilina [CAS 86256-59-9] (4.88 g, 25.5 mmol) y cloroacetronitrilo (3.24 mL, 51.0 mmol) en CH₂Cl₂ (7.5 mL). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla se enfrió de nuevo hasta 0 °C utilizando un baño de hielo. Se añadió gota a gota HCl 2 N (75 mL), lo cual provocó una precipitación muy abundante. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 90 min y se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. La masa retenida sobre el filtro se lavó con CH₂Cl₂ (4x). Los filtrados se combinaron y las fases se separaron. La fase orgánica se aisló, se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (fase estacionaria: Sílice Biotage® SNAP Ultra 100 g, fase móvil: gradiente de heptano/CH₂Cl₂ de 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta obtener un volumen residual de 30 mL. El precipitado se separó por filtración, se lavó con heptano y CH₂Cl₂, y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 1-(2-amino-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-cloroetanona **12a** (1.37 g). El filtrado se concentró a presión reducida. El

residuo sólido se agitó en una mezcla de heptano (20 mL) y éter diisopropílico (3 mL), se separó por filtración, se lavó con heptano (3x) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar una segunda fracción de **12a** (0.24 g).

Síntesis del intermedio 12b:

5 Se añadió borohidruro de sodio (326 mg, 8.61 mmol) a una solución agitada de 1-(2-amino-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-cloroetanona **12a** (1.92 g, 7.17 mmol) en *tert*-butanol (50 mL) y agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 90 °C durante 2.5 h. Se añadió agua (50 mL) y el producto se extrajo con éter dietílico (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (fase estacionaria: sílice Biotage® SNAP Ultra 25 g, fase móvil: gradiente de heptano/EtOAc de 100/0 a 20/80). Las fracciones deseadas
10 se combinaron, se concentraron a presión reducida, se coevaporaron con heptano y se secaron al vacío a 50 °C para proporcionar 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol **12b** (1.2 g).

Síntesis del intermedio 12c:

15 Se añadió gota a gota cloruro de dietilaluminio 1 M en hexano (16.5 mL, 16.5 mmol) a 0 °C a una solución de 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol **12b** (2.36 g, 11.0 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL). Después de agitar durante 25 min a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)acetilo **1e** (5.3 g, 16.4 mmol) en CH₂Cl₂ (75 mL), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2.5 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de sal de Rochelle (6.20 g, 22.0 mmol) en agua (6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. El baño de hielo se retiró y se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Se añadieron THF (200 mL) y Na₂SO₄
20 (25 g) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de dicalite® y la masa retenida sobre el filtro se lavó con THF (4x 150 mL). Los filtrados se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo sólido se agitó en una mezcla de disolventes de DIPE (25 mL) y EtOAc (2 mL). Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con DIPE (3x) y se secaron a 50 °C al vacío para obtener 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **12c** (4.3 g).

Síntesis del intermedio 12d:

25 En un flujo de N₂ a 0 °C, se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (3.39 g, 9.0 mmol) a una solución agitada de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-1-(7-metoxi-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **12c** (4.3 g, 8.6 mmol) en THF (40 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos se separaron por filtración y el filtro se lavó con THF (2x). Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida para obtener 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-2-bromo-1-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **12d** (6.9 g), la cual se utilizó sin una purificación adicional en la siguiente etapa.
30

Síntesis del intermedio 12e:

35 En una atmósfera de N₂, una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-2-bromo-1-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **12d** (6.73 g, 11.6 mmol), 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina [CAS 62606-02-04] (4.67 g, 23.2 mmol) y diisopropiletilamina (4.00 mL, 23.2 mmol) en CH₃CN (90 mL) se agitó durante 48 h a 55°C. Se añadió agua (125 mL) y el producto se extrajo con Et₂O (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se agitó en CH₂Cl₂, lo que dio como resultado la precipitación del material de partida que no había reaccionado, 3-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante
40 cromatografía flash (fase estacionaria: sílice Grace Reveleris® 80 g, fase móvil: gradiente de heptano/EtOAc/EtOH de 100/0/0 a 40/45/15). Las fracciones con el producto puro se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **12e** (4.37 g).

Síntesis del Compuesto 12 y separación quiral en los Enantiómeros 12A y 12B:

45 Una mezcla de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-fluorofenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona **12e** (4.37 g, 5.11 mmol) en EtOAc se hidrogenó a temperatura y ambiente a presión atmosférica en H₂ durante 3 h utilizando Pd/C al 10% (500 mg) como catalizador. La reacción se filtró a través de un lecho de dicalite® y la masa retenida sobre el filtro se lavó abundantemente con THF. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se agitó en CH₂Cl₂/EtOAc (90/10) durante 30 min. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C durante toda la noche para obtener una 2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)etanona
50 racémica (Compuesto **12**, 2.02 g, pureza por LC/MS: 95%). Una fracción del Compuesto **12** (505 mg) se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge® Prep C18 OBD – 10 µm, 30 x 150 mm, fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones con el producto se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se coevaporaron con MeOH. El residuo se hizo solidificar en una solución de MeOH mediante la adición lenta de agua. El precipitado se separó por filtración y se secó a 50 °C al vacío para proporcionar el Compuesto **12** (300 mg) puro.
55

Los enantiómeros del Compuesto **12** (1569 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Daicel Chiralpak® IA fase móvil: isocrática 75% de CO₂, 20% de diclorometano + 0.2% de isopropilamina, 5% de metanol + 0.2% de isopropilamina). Las fracciones con el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El primer enantiómero eluido se purificó posteriormente mediante cromatografía flash (fase estacionaria: sílice Grace Reveleris® 40 g, fase móvil: gradiente de heptano/EtOAc/EtOH de 100/0/0 a 40/45/15). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta obtener un volumen residual de ~15 mL. La mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron 3x con heptano/EtOAc 4/1 y se secaron al vacío a 45 °C para proporcionar el Enantiómero **12A** (324 mg). El segundo enantiómero eluido se purificó posteriormente mediante cromatografía flash (fase estacionaria: sílice Grace Reveleris® 40 g, fase móvil: gradiente de heptano/EtOAc/EtOH de 100/0/0 a 40/45/15). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta obtener un volumen residual de ~10 mL. La mezcla se dejó reposar durante 18 h. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron 3x con heptano/EtOAc 4/1 y se secaron al vacío a 50 °C para proporcionar el Enantiómero **12B** (295 mg).

Compuesto 12:

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.93 - 4.05 (m, 2 H) 4.19 (t, *J*=4.8 Hz, 2 H) 5.07 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 6.37 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.59 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 6.65 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H) 6.70 (td, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, 2 H) 7.01 (s, 1 H) 7.40 (dd, *J*=8.7, 6.9 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 12.10 - 12.32 (m, 1 H)

LC/MS (método LC-A): tR 1.17 min, MH+ 611

Compuesto 12A:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.51 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.91 - 4.08 (m, 2 H) 4.18 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H) 5.29 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.58 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.66 (t, *J*=2.3 Hz, 1 H) 6.72 (td, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 2 H) 7.00 - 7.06 (m, 2 H) 7.38 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.70 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H) 12.37 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H)

LC/MS (método LC-A): tR 1.16 min, MH+ 611

[α]_D20: +77.9° (c 0.425, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 2.65 min, MH+ 611, pureza quiral 91.1%.

Compuesto 12B:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.51 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.90 - 4.07 (m, 2 H) 4.18 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H) 5.29 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 6.58 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.66 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H) 6.72 (td, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.89 - 6.98 (m, 2 H) 6.99 - 7.08 (m, 2 H) 7.38 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 12.37 (s, 1 H)

LC/MS (método LC-A): tR 1.15 min, MH+ 611

[α]_D20: -81.4° (c 0.435, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): tR 3.01 min, MH+ 611, pureza quiral 92.5%.

ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION**35 Ensayo antiviral del VDEN-2**

Se evaluó la actividad antiviral de todos los compuestos de la invención frente a la cepa 16681 del VDEN-2, la cual se marcó con la proteína fluorescente verde potenciada (eGFP). El medio de cultivo consiste en un medio esencial mínimo complementado con un 2% de suero bovino fetal inactivado térmicamente, un 0.04% de gentamicina (50 mg/mL) y L-glutamina 2 mM. Se suspendieron células Vero, obtenidas de ECACC, en el medio de cultivo y se añadieron 25 µL a placas de 384 pocillos (2500 células/pocillo), que ya contenían los compuestos antivirales. Habitualmente, estas placas contienen diluciones en serie con un factor de 5, de 9 etapas de dilución del compuesto de prueba con 200 veces la concentración final en DMSO al 100% (200 nL). Además, cada concentración del compuesto se evalúa por cuadruplicado (intervalo de concentración final: 25 µM – 0.000064 µM o 2.5 µM – 0.000064 µM para los compuestos más activos). Finalmente, cada placa contiene pocillos que se han asignado como controles del virus (que contienen células y virus en ausencia del compuesto), controles de las células (que contienen células en ausencia de virus y compuesto) y controles del medio (que contiene medio en ausencia de células, virus y compuestos). A los pocillos asignados como control del medio, se añadieron 25 µL de medio de cultivo en lugar de células Vero. Una vez que se añadieron las células a las placas, las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente para permitir que las células se distribuyeran de manera homogénea dentro de los pocillos. A continuación, las placas se incubaron en una incubadora totalmente humidificada (37 °C, 5% de CO₂) hasta el día siguiente. Después, se añadió la cepa 16681 del VDEN-2, marcada con eGFP, con una multiplicidad de infección (MDI) de 0.5. Por lo tanto, se añadieron 15 µL de suspensión de virus a todos los pocillos que contenían compuesto de prueba y a los pocillos asignados como control del virus. En paralelo, se añadieron 15 µL de medio de cultivo a los controles del medio y de las células. A

5 continuación, las placas se incubaron durante 3 días en una incubadora totalmente humidificada (37 °C, 5% de CO₂). El día de la lectura, se midió la fluorescencia de eGFP utilizando un microscopio de fluorescencia automático a 488 nm (láser azul). Utilizando un sistema de LIMS propio, se calcularon las curvas de respuesta a la dosis de inhibición para cada compuesto y se determinó la concentración eficaz que produce la mitad del efecto máximo (CE₅₀). Por lo tanto, la inhibición porcentual (I) para cada concentración de prueba se calcula utilizando la siguiente fórmula: $I = 100 \cdot (S_T - S_{CC}) / (S_{VC} - S_{CC})$; S_T, S_{CC} y S_{VC} son las cantidades de señal de eGFP en los pocillos del compuesto de prueba, control de las células y control del virus, respectivamente. La CE₅₀ representa la concentración de un compuesto con la que se inhibe la replicación del virus en un 50%, que se mide como una reducción del 50% de la intensidad de fluorescencia de eGFP en comparación con el control del virus. La CE₅₀ se calcula utilizando una interpolación lineal (Tabla 1).

10 En paralelo, se evaluó la toxicidad de los compuestos en las mismas placas. Una vez que se realizó la lectura de la señal de eGFP, se añadieron 40 µL de ATPlite, un tinte de viabilidad celular, a todos los pocillos de las placas de 384 pocillos. El ATP está presente en todas las células metabólicamente activas y su concentración se reduce muy rápidamente cuando las células experimentan necrosis o apoptosis. El sistema de ensayo ATPLite se basa en la producción de luz provocada por la reacción de ATP con luciferasa y D-luciferina añadidas. Las placas se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las placas se midieron en un ViewLux. También se determinó la concentración que produce la mitad del efecto citotóxico máximo (CC₅₀), definida como la concentración requerida para reducir la señal de luminiscencia en un 50% en comparación con la de los pocillos de control de las células. Finalmente, se determinó el índice de selectividad (IS) para los compuestos, que se calculó de la siguiente manera: $IS = CC_{50} / CE_{50}$.

Tabla 1: CE₅₀, CC₅₀ e IS para los compuestos de la invención en el ensayo antiviral del VDEN-2

ES 2 778 431 T3

compuesto n.º	CE ₅₀ (µM)	N	CC ₅₀ (µM)	N	IS	N
1	0.0018	4	7.6	5	3520	4
1A	0.00078	2	8.6	2	9210	2
1B	0.085	4	13	4	149	4
2	0.00081	4	6.2	4	7600	4
2A	0.00032	6	4.9	6	16800	6
2B	0.021	4	12	4	589	4
3	0.0012	4	5.1	4	4360	4
3A	0.00040	6	4.0	6	8380	6
3B	0.029	4	11	4	366	4
4	0.00037	4	3.5	5	8960	4
4A	0.011	4	11	4	1020	4
4B	0.00020	4	3.8	4	>16800	4
5	0.0010	4	6.9	4	6760	4
5A	0.00051	5	3.4	5	6320	5
5B	0.016	4	11	4	670	4
6	0.0014	4	5.8	5	4220	4
6A	0.00047	5	5.6	5	8410	5
6B	0.16	4	13	4	80	4
7A	0.00054	3	3.1	4	6080	3
7B	0.036	3	8.0	3	224	3
8	0.0023	3	6.9	3	3050	3
8A	0.0011	3	3.4	3	3620	3
8B	0.048	3	8.2	3	170	3
9A	0.00039	4	3.2	7	6210	4
9B	0.051	3	13	3	253	3
10A	0.020	3	12	3	597	3
10B	0.00012	3	2.6	3	21200	3
11	0.00048	3	9.0	4	18400	3
11A	0.019	3	12	3	613	3
11B	0.00020	5	2.4	6	24900	5
12	0.00022	4	3.7	4	16900	3
12A	0.000099	3	2.2	3	22100	3
12B	0.0012	3	9.9	3	8540	3

Ensayo de PCR cuantitativa con retrotranscriptasa tetravalente (RT-qPCR): Protocolo A.

Se evaluó la actividad antiviral de los compuestos de la invención frente a la cepa TC974#666 del VDENV-1 (NCPV), la

cepa 16681 del VDEN-2, la cepa H87 del VDEN-3 (NCPV) y las cepas H241 (NCPV) y EDEN (SG/06K2270DK1/2005; número de acceso de GenBank QG398256) del VDEN-4 en un ensayo de RT-qPCR. Por lo tanto, se infectaron células Vero con el VDEN-1 o -2 o -3 o -4 en presencia o ausencia de compuestos de prueba. El día 3 después de la infección, las células se sometieron a lisis y los lisados celulares se utilizaron para preparar ADNc de tanto una diana viral (la 3'UTR del VDEN; Tabla 2) como un gen de referencia celular (β -actina, Tabla 2). Posteriormente, se realizó una PCR doble a tiempo real en un instrumento Lightcycler480. EL valor de Cp generado es inversamente proporcional a la cantidad de expresión de ARN de estas dianas. La inhibición de la replicación del VDEN por un compuesto de prueba da como resultado un desplazamiento de Cp para el gen 3'UTR. Por otra parte, si un compuesto de prueba es tóxico para las células, se observará un efecto similar en la expresión de β -actina. El método de $\Delta\Delta C_p$ comparativo se utiliza para calcular CE_{50} , que se basa en la expresión génica relativa del gen diana (3'UTR) normalizada con el gen constitutivo celular (β -actina). Además, los valores de CC_{50} se determinan basándose en los valores de Cp adquiridos para el gen constitutivo de β -actina.

Tabla 2: Cebadores y sondas utilizados para la RT-PCR cuantitativa a tiempo real.

Cebador/sonda	Diana	Secuencia ^{a, b}
F3utr258	3'-UTR del VDEN	5'-CGGTTAGAGGAGACCCCTC-3'
R3utr425	3'-UTR del VDEN	5'-GAGACAGCAGGATCTCTGGTC-3'
P3utr343	3'-UTR del VDEN	FAM-5'-AAGGACTAG-ZEN-AGGTTAGAGGAGACCCCCC-3'-IABkFQ
Factina743	β -actina	5'-GGCCAGGTCATCACCATT-3'
Ractina876	β -actina	5'-ATGTCCACGTCACACTTCATG-3'
Pactina773	β -actina	HEX-5'-TTCCGCTGC-ZEN-CCTGAGGCTCTC-3'-IABkFQ

^a Los tintes indicadores (FAM, HEX) y los elementos desactivadores (ZEN y IABkFQ) se indican en negrita y en cursiva.

^b Las secuencias de nucleótidos de los cebadores y de las sondas se seleccionaron a partir de la región conservada en la región de 3'UTR del genoma del virus del dengue, basándose en la alineación de 300 secuencias de nucleótidos de los cuatro serotipos del dengue depositados en Genbank (Gong *et al.*, 2013, *Methods Mol Biol*, Capítulo 16).

El medio de cultivo consistió en un medio esencial mínimo complementado con un 2% de suero bovino fetal inactivado térmicamente, un 0.04 % de gentamicina (50 mg/mL) y L-glutamina 2 mM. Se suspendieron células Vero, obtenidas de ECACC, en el medio de cultivo y se añadieron 75 μ L/pocillo en placas de 96 pocillos (10 000 células/pocillo), que ya contenían los compuestos antivirales. Habitualmente, estas placas contienen una dilución en serie con un factor de 5, de 9 etapas de dilución del compuesto de prueba con 200 veces la concentración final en DMSO al 100% (500 nL; intervalo de concentración final: 25 μ M – 0.000064 μ M o 2.5 μ M – 0.000064 μ M para los compuestos más activos). Además, cada placa contiene pocillos que se han asignado como controles del virus (que contienen células y virus en ausencia de compuesto) y controles de las células (que contienen células en ausencia de virus y compuesto). Una vez se añadieron las células a las placas, las placas se incubaron en una incubadora totalmente humidificada (37 °C, 5% de CO₂) hasta el día siguiente. Se diluyeron los serotipos 1, 2, 3 y 4 de los virus del dengue con el fin de obtener un Cp de ~22-24 en el ensayo. Por lo tanto, se añadieron 25 μ L de suspensión del virus a todos los pocillos que contenían compuesto de prueba y a los pocillos asignados como control del virus. En paralelo, se añadieron 25 μ L de medio de cultivo a los controles de las células. A continuación, las placas se incubaron durante 3 días en una incubadora totalmente humidificada (37 °C, 5% de CO₂). Después de 3 días, se retiró el sobrenadante de los pocillos y las células se lavaron dos veces con PBS enfriado con hielo (~100 μ L). Los sedimentos de células dentro de las placas de 96 pocillos se almacenaron a -80 °C durante al menos 1 día. A continuación, se extrajo el ARN utilizando el kit de lisis Cells-to-CT™, de acuerdo con las directrices del fabricante (Life Technologies). Los lisados celulares pueden almacenarse a -80 °C o utilizarse inmediatamente en la etapa de retrotranscripción.

En la preparación de la etapa de retrotranscripción, se preparó la mezcla A (tabla 3A) y se dispensaron 7.57 μ L/pocillo en una placa de 96 pocillos. Después de la adición de 5 μ L de los lisados celulares, se realizó una etapa de desnaturalización de cinco minutos a 75 °C (tabla 3B). Posteriormente, se añadieron 7.43 μ L de mezcla B (tabla 3C) y se inició la etapa de retrotranscripción (tabla 3D) para generar ADNc.

Finalmente, se preparó una mezcla de RT-qPCR, mezcla C (tabla 4A), y se dispensaron 22.02 μ L/pocillo en placas LightCycler qPCR de 96 pocillos en las que se añadieron 3 μ L de ADNc y la qPCR se realizó de acuerdo con las condiciones de la tabla 4B en un LightCycler 480.

Utilizando el software LightCycler y un sistema LIMS propio, se calcularon las curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto y se determinaron la concentración eficaz que produce la mitad del efecto máximo (CE_{50}) y la concentración que produce la mitad del efecto citotóxico máximo (CC_{50}) (Tablas 5-8).

Tabla 3: Síntesis de ADNc usando la Mezcla A, desnaturalización, la Mezcla B y retrotranscripción.

Mezcla A

A	Placas	8				
	Muestras	828			Vol. de reacción (µL)	20
	Elemento de mezcla	Concentración		Volumen para (µL)		
		Unidad	Patrón	Final	1 muestra	x muestras
	H ₂ O Milli-Q				7.27	6019.56
	R3utr425	µM	20	0.27	0.15	124.20
	Ractina876	µM	20	0.27	0.15	124.20
		Volumen mezcla/pocillo (µL)			7.57	
		Lisados celulares			5.00	

B **Etapa de desnaturalización:**

Etapa	Temp.	Tiempo
Desnaturalización	75°C	5'
Mantenimiento	4°C	Mantenimiento

C **Mezcla B**

Muestras	864					
Elemento de mezcla	Concentración			Volumen para (µL)		
	Unidad	Patrón	Final	1 muestra	x muestras	
Tampón 2 Expand HIFI	X	10.00	1.00	2.00	1728.0	
MgCl ₂	mM	25.00	3.50	2.80	2419.2	
dNTPs	mM	10.00	1.00	2.00	1728.0	
Inhibidor de RNasa	U/µl	40.00	1.00	0.50	432.0	
Expand RT	U/µl	50.00	0.33	0.13	112.3	
		Volumen total de la mezcla (µL)			7.43	

D **Protocolo de síntesis de ADNc**

Etapa	Temp.	Tiempo
Retrotransc.	42°C	30'
Desnaturalización	99°C	5'

Mantenimiento	4°C	Mantenimiento
---------------	-----	---------------

Tabla 4: Protocolo y mezcla de qPCR.

A Mezcla C

Muestras	833			Vol. de reacción (µL)	25
Elemento de mezcla	Concentración			Volumen para (µL)	
	Unidad	Patrón	Final	1 muestra	x muestras
H ₂ O calidad PCR de Roche				7.74	6447.42
Mezcla Roche 2xMM	X	2	1	12.50	10412.50
F3utr258	µM	20	0.3	0.38	316.54
R3utr425	µM	20	0.3	0.38	316.54
P3utr343	µM	20	0.1	0.13	108.29
Factina743	µM	20	0.3	0.38	316.54
Ractina876	µM	20	0.3	0.38	316.54
Pactina773	µM	20	0.1	0.13	108.29
Volumen de mezcla / tubo (µL)				22.02	
ADNc				3.00	

B Protocolo qPCR3

Etapas	Temp.	Tiempo	Velocidad de la rampa	
preincub./desnat.	95°C	10 min	4.4	
Desnaturalización	95°C	10 sec	4.4	40 ciclos
Hibridación	58°C	1 min	2.2	
Elongación	72°C	1 sec	4.4	
Refrigeración	40°C	10 sec	1.5	

Tabla 5: CE₅₀, CC₅₀ e IS para los compuestos frente al serotipo 1 en los ensayos de RT-qPCR

compuesto n.º	Protocolo A					
	RT-qPCR para TC974#666 del serotipo 1					
	CE ₅₀ (µM)	N	CC ₅₀ (µM)	N	IS	N
1A	0.0085	3	6.4	3	755	3
2A	0.0028	4	4.8	3	1960	3

ES 2 778 431 T3

3A	0.0033	4	>2.5	3	>1180	3
4B	0.0033	3	>2.5	3	>836	3
5A	0.0041	4	>2.5	4	>862	4
6A	0.0035	6	4.8	5	1140	5
7A	0.0013	3	>2.4	4	>2220	3
8A	0.0023	3	>2.5	3	>1410	3
9A	0.0014	3	>2.5	3	>3350	3
10B	0.00020	3	>2.5	3	>21400	3
11B	0.00060	3	>2.5	3	>5380	3
12A	0.00020	3	>1.0	3	>6740	3

N = el número de experimentos independientes en los que se evaluaron los compuestos.

Tabla 6: CE₅₀, CC₅₀ e IS para los compuestos frente al serotipo 2 en los ensayos de RT-qPCR

Protocolo A						
RT-qPCR para 16681 del serotipo 2						
compuesto n.º	CE ₅₀ (µM)	N	CC ₅₀ (µM)	N	IS	N
1A	0.0011	3	6.6	3	5790	3
2A	0.00040	5	5.1	6	11100	5
3A	0.00043	5	>2.4	5	>5560	5
4B	0.00021	4	3.8	5	>12700	4
5A	0.00071	5	3.9	5	5370	5
6A	0.00084	6	5.2	7	6320	6
7A	0.00077	4	3.2	3	5870	3
8A	0.0014	4	3.5	4	2160	4
9A	0.00061	4	>2.4	4	>4010	4
10B	0.000057	3	>2.5	3	>100553	3
11B	0.00014	4	>2.5	4	>43200	4
12A	0.000075	3	>1.0	3	>20500	3

N = el número de experimentos independientes en los que se evaluaron los compuestos.

Tabla 7: CE₅₀, CC₅₀ e IS para los compuestos frente al serotipo 3 en los ensayos de RT-qPCR

Protocolo A						
RT-qPCR para H87 del serotipo 3						
compuesto n.º	CE ₅₀ (µM)	N	CC ₅₀ (µM)	N	IS	N
1A	0.068	3	5.8	2	94	2
2A	0.048	4	4.0	3	64	3

ES 2 778 431 T3

3A	0.045	4	>2.5	2	>80	2
4B	0.055	3	>2.5	2	>76	2
5A	0.061	4	>2.0	3	>36	3
6A	0.043	6	1.5	3	37	3
7A	0.020	3	2.2	2	126	2
8A	0.036	3	>2.5	3	>75	3
9A	0.016	3	>2.5	3	>206	3
10B	0.0021	3	>2.5	3	>1630	3
11B	0.0073	3	>2.5	3	>502	3
12A	0.0032	3	>1.0	3	>463	3

N = el número de experimentos independientes en los que se evaluaron los compuestos.

Tabla 8: CE₅₀, CC₅₀ e IS para los compuestos frente al serotipo 4 en los ensayos de RT-qPCR

Protocolo A						
RT-qPCR para H241 del serotipo 4						
compuesto n.º	CE ₅₀ (µM)	N	CC ₅₀ (µM)	N	IS	N
1A	0.29	4	3.0	2	9.7	2
2A	0.17	6	3.3	5	19	5
3A	0.19	5	2.9	3	15	3
4B	0.14	5	2.1	4	15	4
5A	0.18	5	2.6	5	>18	5
6A	0.11	5	3.3	3	28	3
7A	0.12	4	1.9	3	17	3
8A	0.22	3	1.1	3	4.9	3
9A	0.11	4	>2.2	3	>22	3
10B	0.012	3	1.8	3	89	3
11B	0.034	3	>2.5	3	>102	3
12A	0.014	3	0.69	2	47	2

Protocolo A						
RT-qPCR para EDEN del serotipo 4						
compuesto n.º	CE ₅₀ (µM)	N	CC ₅₀ (µM)	N	IS	N
1A	0.0036	1	5.0	1	1386	1
2A	0.0023	4	2.8	4	1178	4
3A	0.0051	4	> 2.5	3	> 1194	3

ES 2 778 431 T3

4B	0.0032	3	> 2.5	3	> 1231	3
5A	0.0037	4	> 2.5	4	> 1250	4
6A	0.0034	5	3.7	4	1048	4

N = el número de experimentos independientes en los que se evaluaron los compuestos.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Janssen Pharmaceuticals, Inc
Katholieke Universiteit Leuven

<120> Derivados de indol mono- o disustituidos como inhibidores de la replicación viral del dengue

<130> TIP 333 PCT

<150> EP16163465.4

<151> 2016-04-01

<150> EP15185522.8

<151> 2015-09-16

<160> 6

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 19

<212> ADN

<213> virus del Dengue

<400> 1

cggtagagg agaccctc 19

<210> 2

<211> 21

<212> ADN

<213> virus del Dengue

<400> 2

gagacagcag gatctctggt c 21

<210> 3

<211> 28

<212> ADN

<213> virus del Dengue

<400> 3

aaggactaga ggtagagga gaccccc 28

<210> 4

<211> 18

<212> ADN

<213> virus del Dengue

<400> 4

ggccaggtca tcaccatt 18

<210> 5

<211> 21

<212> ADN

<213> virus del Dengue

<400> 5

atgtccacgt cacactcat g 21

<210> 6

<211> 21

<212> ADN

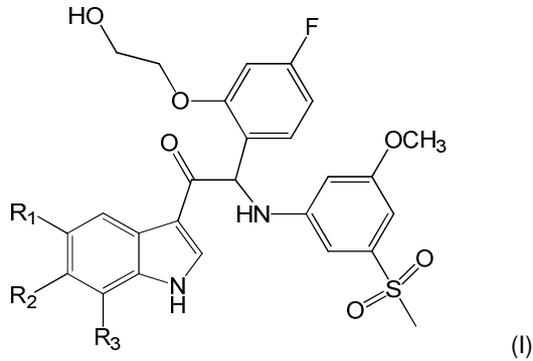
<213> virus del Dengue

<400> 6

ttccgctgcc ctgaggctct c 21

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 una de sus formas estereoisoméricas, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables que comprende un grupo indol mono- o disustituido; donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo en el que:

R₁ es H, R₂ es F o Cl y R₃ es H o CH₃;

R₁ es F, R₂ es F y R₃ es H;

R₁ es CH₃, R₂ es OCH₃ y R₃ es H;

R₁ es CH₃, R₂ es F y R₃ es H;

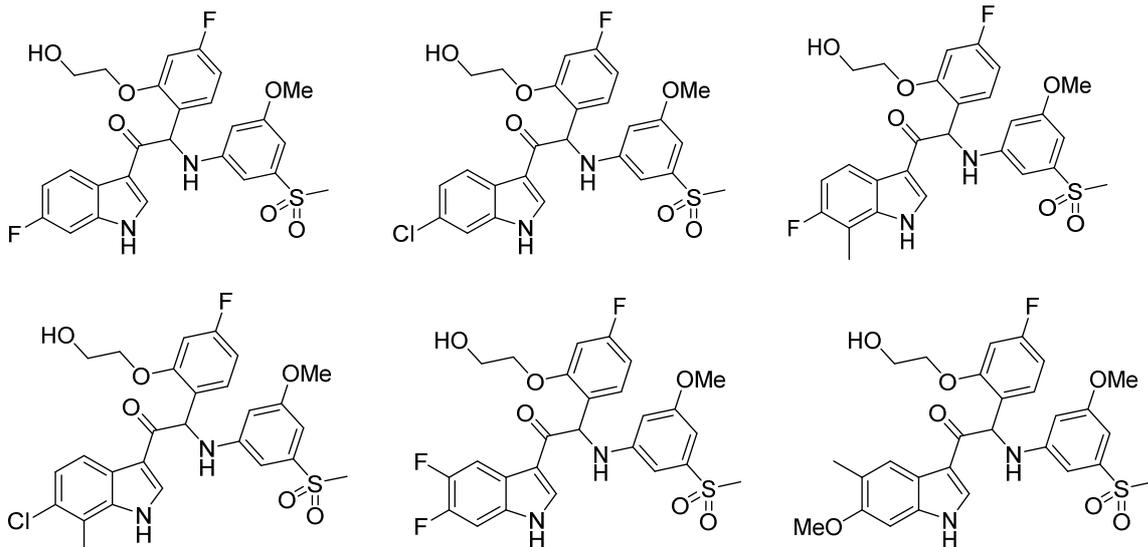
10 R₁ es CH₃, R₂ es H y R₃ es F;

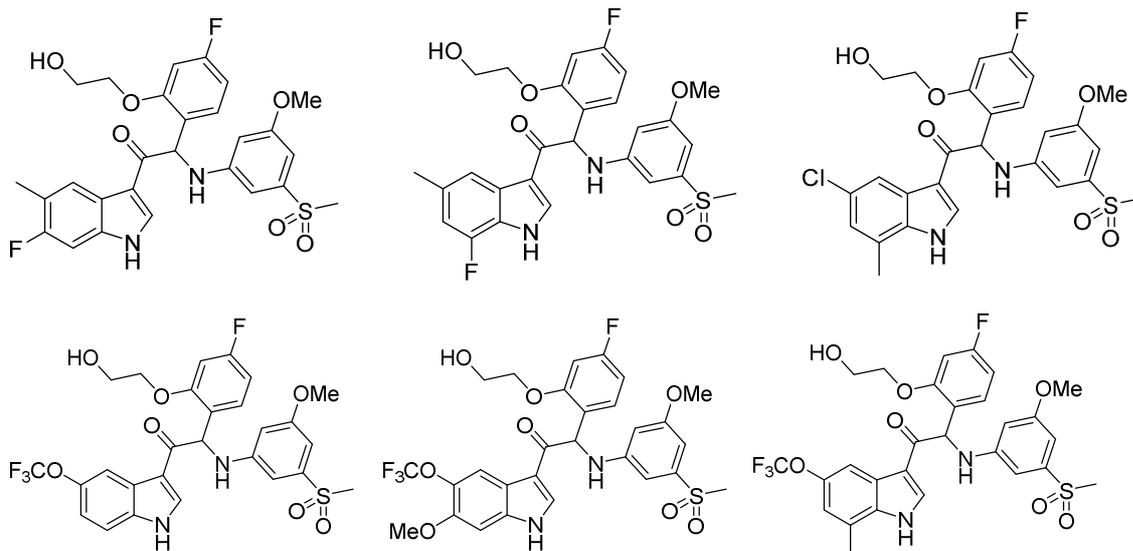
R₁ es Cl, R₂ es H y R₃ es CH₃;

R₁ es OCF₃, R₂ es H o OCH₃ y R₃ es H y

R₁ es OCF₃, R₂ es H y R₃ es CH₃.

15 2. Un compuesto o su forma estereoisomérica, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo:





3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

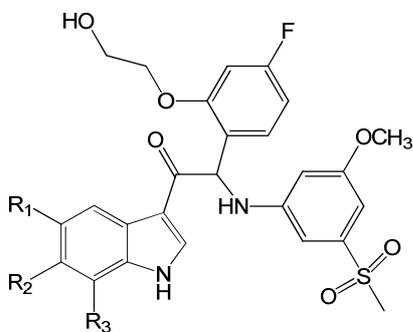
5

4. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso como un medicamento.

10

5. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento del dengue.

6. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural (I)



15

una de sus formas estereoisoméricas, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables que comprende un grupo indol mono- o disustituido; donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo en el que:

R₁ es H, R₂ es F o Cl y R₃ es H o CH₃;

R₁ es F, R₂ es F y R₃ es H;

R₁ es CH₃, R₂ es OCH₃ y R₃ es H;

R₁ es CH₃, R₂ es F y R₃ es H;

20

R₁ es CH₃, R₂ es H y R₃ es F;

R₁ es Cl, R₂ es H y R₃ es CH₃;

R₁ es OCF₃, R₂ es H o OCH₃ y R₃ es H y

R₁ es OCF₃, R₂ es H y R₃ es CH₃.

para su uso en la inhibición de la replicación del o de los virus del dengue en una muestra biológica o paciente.

7. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende además coadministrar un agente terapéutico adicional.

8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 donde dicho agente terapéutico adicional es otro agente antiviral.