



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 184**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01) **C07D 209/42** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 405/04** (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05701855 .8**

96 Fecha de presentación : **13.01.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1703905**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2006**

54 Título: **Derivados de indol y su uso como inhibidores de cinasas en particular de IKK2.**

30 Prioridad: **15.01.2004 GB 0400895**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza, P.O. Box 7929
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

72 Inventor/es: **Baldwin, Ian, Robert;**
Bamborough, Paul;
Christopher, John, Andrew;
Kerns, Jeffrey, K.;
Longstaff, Timothy y
Miller, David, Drysdale

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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 y su uso como inhibidores de cinasas en particular de IKK2.

La presente invención se refiere a derivados de indolcarboxamida, composiciones y medicamentos que los contienen, así como a procedimientos para la preparación y el uso de dichos compuestos, composiciones y medicamentos. Dichos derivados de indolcarboxamida pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad inapropiada de IKK2 (también conocida como IKK β), en particular en el tratamiento y prevención de estados de enfermedad mediados por mecanismos de IKK2 que incluyen trastornos inflamatorios y de reparación tisular, en particular artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); artrosis, osteoporosis y enfermedades fibróticas; dermatosis, que incluye psoriasis, dermatitis atópica y daños epiteliales inducidos por radiación ultravioleta (UV); enfermedades autoinmunitarias que incluyen lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, rechazo de tejidos y órganos, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, restenosis, diabetes, glomerulonefritis, cáncer, que incluye enfermedad de Hodgkin, caquexia, inflamación asociada a infección y ciertas infecciones víricas, que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome disneico del adulto, y ataxia telangiectasia.

Una importante y numerosa familia de enzimas es la familia de enzimas de las proteína cinasas. Actualmente, se conocen aproximadamente 500 proteína cinasas diferentes. Sin embargo, debido a que del tres al cuatro por ciento del genoma humano codifica la formación de proteína cinasas, podría haber miles de cinasas diferentes y separadas en el cuerpo humano. Las proteína cinasas catalizan la fosforilación de la cadena lateral de un aminoácido en diversas proteínas mediante la transferencia del γ -fosfato del complejo de ATP-Mg²⁺ a dicha cadena lateral del aminoácido. Estas enzimas controlan la mayoría de los procesos de señalización en el interior de las células, gobernando así la función, crecimiento, diferenciación y destrucción (apoptosis) celulares a través de la fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de los restos de serina, treonina y tirosina de las proteínas. Los estudios han demostrado que las proteína cinasas son reguladoras clave de muchas funciones celulares, que incluyen transducción de señales, regulación de la transcripción, movilidad celular y división celular. También se ha demostrado que varios oncogenes codifican proteína cinasas, lo que sugiere que las cinasas desempeñan un papel en la oncogénesis. Estos procesos están muy regulados, a menudo mediante complejas vías entrecruzadas en las que cada cinasa a su vez está regulada por una o más cinasas. En consecuencia, la actividad aberrante o inapropiada de las proteína cinasas puede contribuir a desencadenar estados de enfermedad asociados a dicha actividad reversible aberrante de las cinasas. Debido a su relevancia fisiológica, variedad y omnipresencia, las proteína cinasas se han convertido en una de las familias de enzimas más importante y ampliamente estudiada de enzimas en la investigación bioquímica y médica.

La familia de enzimas de las proteína cinasas habitualmente se clasifica en dos subfamilias principales: proteína tirosina cinasas y proteína serina/treonina cinasas, basándose en el resto aminoacídico que fosforilan. Las serina/treonina cinasas (PSTK), incluyen proteína cinasas dependientes de AMP cíclico y GMP cíclico, proteína cinasa dependiente de calcio y fosfolípidos, proteína cinasas dependientes de calcio y calmodulina, caseína cinasas, proteína cinasas del ciclo de división celular y otras. Estas cinasas son habitualmente citoplásmicas o están asociadas a fracciones de células particuladas, posiblemente mediante proteínas de anclaje. La actividad aberrante de las serina/treonina proteína cinasas se ha implicado o se sospecha en un número de patologías tales como artritis reumatoide, psoriasis, choque séptico, pérdida ósea, muchos cánceres y otras enfermedades proliferativas. Por consiguiente, las serina/treonina cinasas y las vías de transducción de señales de las que forman parte son dianas importantes para el diseño de fármacos. Las tirosina cinasas fosforilan los restos de tirosina. Las tirosina cinasas desempeñan un papel igual de importante en la regulación celular. Estas cinasas incluyen diversos receptores para moléculas tales como factores de crecimiento y hormonas, que incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico, receptor de insulina, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros. Los estudios han indicado que muchas tirosina cinasas son proteínas transmembrana con sus dominios receptores situados en el exterior de la célula y sus dominios de cinasa en el interior. Igualmente se está realizando mucho trabajo para identificar moduladores de tirosina cinasas.

El factor nuclear κ B (NF- κ B) pertenece a una familia de complejos de factores de transcripción diméricos muy similares compuesta por diversas combinaciones de la familia de polipéptidos Rel/NF- κ B. La familia está formada por cinco productos génicos individuales en los mamíferos, RelA (p65), NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ 82 (p49/p100), c-Rel, y RelB, todos los cuales pueden formar heterodímeros u homodímeros. Estas proteínas comparten un "dominio de homología Rel" muy homólogo de 300 aminoácidos que contiene los dominios de unión de ADN y de dimerización. En el extremo C del dominio de homología Rel existe una secuencia de translocación nuclear importante para el transporte de NF- κ B desde el citoplasma al núcleo. Además, p65 y cRel poseen unos potentes dominios de transactivación en sus extremos C.

La actividad de NF- κ B es regulada por su interacción con un miembro de la familia de proteínas inhibitoras I κ B. Esta interacción bloquea de forma eficaz la secuencia de localización nuclear de las proteínas NF- κ B, previniendo así la migración del dímero al núcleo. Una amplia variedad de estímulos activan NF- κ B mediante lo que probablemente son múltiples vías de transducción de señales. Se incluyen productos bacterianos (LPS), algunos virus (HIV-1, HTLV-1), citocinas inflamatorias (TNF α , IL-1), estrés ambiental y oxidativo y agentes que dañan el ADN. Sin embargo, en apariencia todos los estímulos tienen en común la fosforilación y posterior degradación de I κ B. I κ B es fosforilada

en dos serinas del extremo N por las recientemente identificadas I κ B cinasas (IKK- α e IKK- β). IKK- β también se conoce como IKK2. Los estudios de mutagénesis dirigida al sitio indican que estas fosforilaciones son críticas para la posterior activación de NF- κ B porque una vez fosforilada, la proteína queda marcada para su degradación mediante la vía de la ubiquitina-proteasoma. Una vez libres de I κ B, los complejos de NF- κ B activos pueden traslocarse al núcleo donde se unen de forma selectiva a secuencias potenciadoras específicas de genes. Entre los genes regulados por NF- κ B se incluye un número de citocinas y quimiocinas, moléculas de adhesión celular, proteínas de fase aguda, proteínas inmunorreguladoras, enzimas metabolizantes de eicosanoides y genes contra la apoptosis.

Es bien sabido que NF- κ B desempeña un papel clave en la expresión regulada de un gran número de mediadores proinflamatorios que incluyen citocinas tales como TNF, IL-1 β , IL-6 y IL-8, moléculas de adhesión celular, tales como ICAM y VCAM, y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Es sabido que dichos mediadores desempeñan un papel en el reclutamiento de leucocitos a los sitios de inflamación y en el caso de iNOS, puede provocar la destrucción de órganos en algunas enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

La importancia de NF- κ B en los trastornos inflamatorios se ve reforzada además por estudios de inflamación que incluyen asma, en los que se ha demostrado que NF- κ B está activado. Esta activación puede subyacer la mayor producción de citocinas y la infiltración de leucocitos característica de estos trastornos. Además, es sabido que los esteroides inhalados reducen la hiperreactividad de las vías respiratorias y suprimen la respuesta inflamatoria en las vías respiratorias de los asmáticos. A la vista de los recientes hallazgos con respecto a la inhibición mediante glucocorticoides de NF- κ B, se podría especular que estos efectos son mediados por la inhibición de NF- κ B.

Los indicios adicionales de un papel de NF- κ B en los trastornos inflamatorios provienen de estudios del sinovio reumatoide. Aunque NF- κ B está habitualmente presente en forma de complejo citoplasmático, los estudios inmunohistoquímicos recientes indican que NF- κ B está presente en los núcleos, y por lo tanto está activo, en las células que comprenden el sinovio reumatoide. Además, se ha demostrado que NF- κ B está activado en las células sinoviales humanas como respuesta a la estimulación con TNF- α o IL-1 β . Dicha distribución puede ser el mecanismo que subyace la mayor producción de citocinas y eicosanoides características de este tejido. Véase Roshak, A. K., y cols., J. Biol. Chem., 271, 31496-31501 (1996). Se ha demostrado que la expresión de IKK- β en los sinoviocitos de los pacientes de artritis reumatoide y estudios de transferencia génica han demostrado el papel central de IKK- β en la producción de mediadores inflamatorios estimulados en estas células. Véase Aupperle y cols. J. Immunology 1999, 163:427-433 y Aupperle y cols. J. Immunology 2001;166:2705-11. Más recientemente, se ha demostrado que la administración intraarticular de una construcción adenovírica de IKK- β de tipo silvestre provocaba inflamación de las patas mientras que la administración intraarticular de IKK β negativo dominante inhibía la artritis inducida mediante adyuvantes en la rata. Véase Tak y cols. Arthritis and Rheumatism 2001, 44:1897-1907.

También es probable que las proteínas NF- κ B/Rel y I κ B desempeñen un papel clave en la transformación y metástasis neoplásicas. Los miembros de la familia se asocian a la transformación celular *in vitro* e *in vivo* como resultado de la hiperexpresión, amplificación génica, reordenamientos o translocaciones génicas. Además, la reordenación y/o amplificación de los genes que codifican estas proteínas se observan en el 20-25% de ciertos tumores linfoides humanos. Además, NF- κ B es activado por ras oncogénico, el defecto más habitual en los tumores humanos y el bloqueo de la activación de NF- κ B inhibe la transformación celular mediada por ras. Además, se ha reseñado un papel de NF- κ B en la regulación de la apoptosis que refuerza el papel de este factor de transcripción en la regulación de la proliferación de células tumorales. Se ha demostrado que TNF, la radiación ionizante y los agentes que dañan el ADN activan todos NF- κ B que a su vez provoca la expresión regulada por aumento de diversas proteínas antiapoptóticas. Por el contrario, se ha demostrado que la inhibición de NF- κ B potencia la destrucción por apoptosis de estos agentes en diversos tipos de células tumorales. Dado que probablemente esto representa un mecanismo principal de resistencia de las células tumorales a la quimioterapia, los inhibidores de la activación de NF- κ B pueden ser agentes quimioterapéuticos útiles o bien en forma de agentes únicos o como tratamiento adyuvante. Los informes recientes han implicado a NF- κ B como inhibidor de la diferenciación de las células del esqueleto al igual que como regulador del debilitamiento muscular inducido por citocinas (Guttridge y cols. Science; 2000; 289: 2363-2365.) que apoya aún más el potencial de los inhibidores de NF κ B como tratamientos novedosos contra el cáncer.

Se describen diversos inhibidores de NF- κ B en C. Wahl, y cols. J. Clin. Invest. 101(5), 1163-1174 (1998), R. W. Sullivan, y cols. J. Med. Chem. 41, 413-419 (1998), J. W. Pierce, y cols. J. Biol Chem. 272, 21096-21103 (1997).

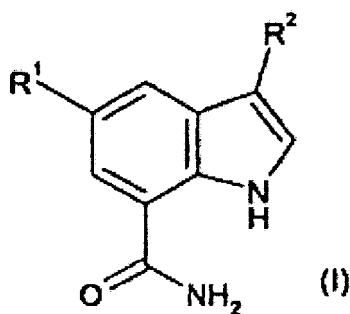
Se sabe que el producto marino himenialdisina inhibe NF- κ B. Roshak, A., y cols., JPET, 283, 955-961 (1997). Breton, J. J y Chabot-Fletcher, M. C., JPET, 282, 459-466 (1997).

Además, se han presentado solicitudes de patente sobre inhibidores de aminotiofeno de la IKK2, véase Callahan, y cols., documento WO 2002030353; Baxter, y cols., documento WO 2001058890, Faull, y cols., documento WO 2003010158; Griffiths, y cols., documento WO 2003010163; Fancelli, y cols., documento WO 200198290; inhibidores de imidazoles de IKK2, véase Callahan, y cols., documento WO 200230423; inhibidores de anilino-fenil-pirimidina de IKK2, véase Kois, y cols., documento WO 2002046171; inhibidores de β -carbolina de IKK2, véase Ritzeler, y cols, documento WO 2001068648, Ritzeler, y cols, documento EP 1134221; Nielsch, y cols. documento DE 19807993; Ritzeler, y cols., documento EP 1209158; indol inhibidores de IKK2, véase Ritzeler, y cols., documento WO 2001030774; inhibidores de bencimidazol de la IKK2, véase Ritzeler, y cols., documento DE 19928424; Ritzeler y cols, documento WO 2001000610; inhibidores de aminopiridina de IKK2, véase Lowinger, y cols, documento WO 2002024679; Murata, y cols, documento WO 2002024693; Murata, y cols., documento WO 2002044153; inhibidores

de pirazolaquinazolina de IKK2, véase Beaulieu, y cols., documento WO 2002028860; Burke y cols, documento WO 2002060386, Burke, y cols. documento US 20030022898; inhibidores de quinolina de IKK2, Browner, y cols., documento WO 2002041843, Browner, y cols., documento US 20020161004 e inhibidores de piridilcianoguanidina de IKK2, véase Bjorkling, y cols., documento WO 2002094813, binderup y cols, documento WO 2002094322 y Madsen, y cols., documento WO 200294265. Se ha demostrado que los productos naturales estaurosporina, quercetina, K252a y K252b son inhibidores de IKK2, véase Peet, G. W. y Li, J. J. Biol. Chem., 274, 32655-32661 (1999) y Wisniewski, D., y cols., Analytical Biochem. 274, 220-228 (1999). También se han descrito inhibidores sintéticos de IKK2, véase Burke, y cols. J. Biol. Chem., 278, 1450-1456 (2003) y Murata, y cols., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 913-198 (2003) have described IKK2 inhibidores.

Los presentes inventores han identificado compuestos novedosos de indolcarboxamida, que son inhibidores de la actividad de las cinasas, en particular de la actividad de IKK2. Dichos derivados de indol carboxamida por lo tanto podrían suponer un beneficio potencial en el tratamiento de trastornos asociados a la actividad inapropiada de cinasas, en adecuadamente, la de IKK2 (también conocida como IKK β), en particular en el tratamiento y prevención de estados de enfermedad mediados por mecanismos de IKK2 que incluyen trastornos inflamatorios y de reparación tisular, en particular artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); artrosis, osteoporosis y enfermedades fibróticas; dermatosis, que incluye psoriasis, dermatitis atópica y daños epiteliales inducidos por radiación ultravioleta (UV); enfermedades autoinmunitarias que incluyen lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, rechazo de tejidos y órganos, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, restenosis, diabetes, glomerulonefritis, cáncer, que incluye enfermedad de Hodgkin, caquexia, inflamación asociada a infección y ciertas infecciones víricas, que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome disneico del adulto, y ataxia telangiectasia.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



en la que R¹ representa H, halógeno, o un grupo -YZ;

Y representa un enlace (es decir está ausente), alquilenos C₁₋₆ o alquenileno C₂₋₆;

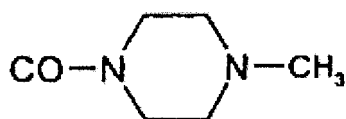
Z representa un grupo arilo o heteroarilo que comprende cada uno 5-14 miembros en el anillo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, hidroxialquilo C₁₋₆, fenilo, O-(CH₂)₁₋₆-fenilo, NHSO₂R³, NHCOR³, CONR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵;

R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente H o alquilo C₁₋₆;

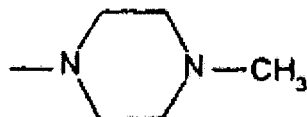
R² representa H, halógeno o un grupo -Y¹Z¹;

Y¹ representa un enlace (es decir está ausente), alquilenos C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆;

Z¹ representa un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, heterociclilo de 5-7 miembros, cicloalquilo C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de SO₂R⁶, NHSO₂R⁶,



COR⁷, NR⁷R⁸, SO₂NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno, CONR⁷R⁸, NHCOR⁷, o fenilo (unido directamente o unido mediante un espaciador de alquileo C₁₋₆, CONH, alquienileno C₂₋₆ y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan a partir de



alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, OH, halógeno);

R⁶ representa H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n fenilo o -(CH₂)_n naftilo (donde n es 0 ó 1 y cada uno de dichos fenilo o naftilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, NR⁷R⁸, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆), CN o -(O)_p fenilo (donde p es 0 ó 1 y el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆));

R⁷ y R⁸ representan independientemente un alquilo C₁₋₆, H, alquileo C₁₋₆ NR⁹R¹⁰;

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente un alquilo C₁₋₆, H;

con la condición de que R¹ y R² no representen ambos H;

o una sal del mismo.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal del mismo para usar en terapia, en particular en el tratamiento de un trastorno asociado a la actividad inapropiada de una cinasa, en particular a la actividad inapropiada de IKK2.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo y uno o más de vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal del mismo para preparar un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad inapropiada de IKK2.

En un quinto aspecto se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de reparación tisular e inflamatorios, en particular artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); artrosis, osteoporosis y enfermedades fibróticas; dermatosis, que incluye psoriasis, dermatitis atópica y daños epiteliales inducidos por radiación ultravioleta (UV); enfermedades autoinmunitarias que incluyen lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, rechazo de tejidos y órganos, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, restenosis, diabetes, glomerulonefritis, cáncer, que incluye enfermedad de Hodgkin, caquexia, inflamación asociada a infección y ciertas infecciones víricas, que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome disneico del adulto, y ataxia telangiectasia.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” quiere decir aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca por ejemplo el investigador o personal clínico. Además, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” quiere decir cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, provoca un mejor tratamiento, curación, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o un descenso en la velocidad de progreso de una enfermedad o trastorno. El término también incluye en su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

Tal como se usa en el presente documento “un compuesto de la invención” o “un compuesto de la Fórmula (I)” quiere decir un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se usa en el presente documento el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono que se especifica, así por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, los términos “alquilo C₁₋₃” y “alquilo C₁₋₆” se refieren a un grupo alquilo, tal como se define

anteriormente, que contiene al menos 1, y como máximo 3 ó 6 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de dichos grupos alquilo de cadena ramificada o lineal de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, y n-hexilo.

5 Tal como se usa en el presente documento el término “alquilenio” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada divalente que tiene el número de átomos de carbono que se especifica, así por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, los términos “alquilenio C₁-C₃” y “alquilenio C₁-C₆” se refieren a un grupo alquilenio, tal como se define anteriormente, que contiene al menos 1, y como máximo 3 ó 6 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de grupos “alquilenio C₁-C₆” y “alquilenio C₁-C₆” de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, isopentileno, y similares.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquenilo” (y “alquenileno”) se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número de átomos de carbono que se especifica y al menos uno y hasta 3 enlaces carbono-carbono dobles. Los ejemplos incluyen etenilo (y etenileno) y propenilo (y propenileno).

Tal como se usa en el presente documento, el término “halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I) y el término “halo” se refiere a los radicales halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo(-Br), y yodo(-I).

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo C₁-C₆” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tal como se define anteriormente que contiene al menos 1, y como máximo 6 átomos de carbono respectivamente sustituidos con al menos un grupo halo, siendo halo tal como se define en el presente documento. Los ejemplos de dichos grupos haloalquilo de cadena ramificada o lineal de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo sustituidos independientemente con uno o más halos, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo y yodo

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que contiene el número de átomos de carbono que se especifica así, por ejemplo, el término “cicloalquilo C₅-C₇” se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de cinco a siete átomos de carbono. Los grupos “cicloalquilo C₅-C₇” ejemplares de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquenilo” se refiere a un anillo carboxicíclico monocíclico no aromático que tiene el número de átomos de carbono que se especifica y hasta 3 enlaces carbono-carbono dobles. “Cicloalquenilo” incluye a modo de ejemplo ciclopentenilo y ciclohexenilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “heterocíclico” o el término “heterociclilo” se refiere a un anillo heterocíclico no aromático que contiene el número de átomos en el anillo que se especifica que están saturados o que tienen uno o más grados de insaturación, que contienen una o más sustituciones con heteroátomos que se seleccionan a partir de O y/o N. Dicho anillo puede estar opcionalmente condensado a otro u otros anillo(s) “heterocíclico(s)” o anillo(s) cicloalquilico(s). Los ejemplos de restos “heterocíclicos” incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, piperazina, 2,4-piperazindiona, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno, y similares.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a grupos monocíclicos carbocíclicos y grupos bicíclicos carbocíclicos condensados que tienen el número de átomos de carbono que se especifica y que tienen al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático monocíclico, o un sistema de anillos bicíclico o tricíclico condensados en el que al menos one anillo es aromático, que tiene el número de átomos en el anillo que se especifica y que contiene al menos un heterátomo que se selecciona a partir de N, O, y/o S. Los ejemplos de grupos “heteroarilo” que se usan en el presente documento incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxopiridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxi” se refiere al grupo R_aO-, donde R_a es alquilo tal como se define anteriormente y los términos “alcoxi C₁-C₃” y “alcoxi C₁-C₆” se refieren a un grupo alcoxi tal como se define en el presente documento en el que el resto alquilo contiene al menos 1, y como máximo 3 ó 6, átomos de carbono. Los grupos “alcoxi C₁-C₃” y “alcoxi C₁-C₆” ejemplares de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, y t-butoxi.

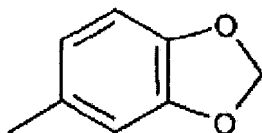
55 Tal como se usa en el presente documento, el término “hidroxialquilo” se refiere al grupo -R_aOH, donde R_a es un grupo alquilenio tal como se define anteriormente.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalcoxi” se refiere al grupo R_aO-, donde R_a es haloalquilo tal como se define anteriormente y el término “haloalcoxi C₁-C₆” se refiere a un grupo haloalcoxi tal como se define en el presente documento en el que el resto haloalquilo contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los grupos haloalcoxi C₁-C₆ ejemplares de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi.

En una realización R^1 es -YZ.

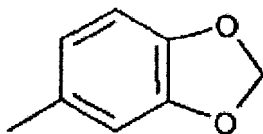
En una realización Y es un enlace (es decir está ausente) o $-\text{CH}=\text{CH}-$. En un aspecto particular, Y es un enlace.

En una realización, Z es fenilo (que puede no estar sustituido o estar sustituido una o dos veces con sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alcoxi C_{1-3} , CN, OH, fenilo, $-\text{OCH}_2$ fenilo, NHSO_2R^3 , NHCOR^3 , CONR^4R^5 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, halógeno, hidroxialquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-4}) o un grupo heteroarilo que se selecciona a partir de benzofuranilo, quinolinilo,



pirimidinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, isoxazolilo, piridinilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente a partir de alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , halógeno).

En una realización adicional, Z es fenilo (que no está sustituido o está sustituido una vez por un sustituyente que se selecciona a partir de fenilo, OCH_2 fenilo, NHSO_2CH_3 , NHCOCH_3 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, Cl, F, OCH_3 , CN, OH, CH_2OH , CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) o un grupo heterocíclico que se selecciona a partir de benzofuranilo, quinolinilo,



pirimidinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, isoxazolilo, piridinilo (cada uno de los cuales, no está sustituido o está sustituido una vez por un grupo que se selecciona a partir de $-\text{OCH}_3$, CH_3 , F).

En una realización adicional, Z es fenilo (que no está sustituido o está sustituido una vez por un sustituyente que se selecciona a partir de fenilo, OCH_2 fenilo, NHSO_2CH_3 , NHCOCH_3 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, Cl, F, OCH_3 , CN, OH, CH_2OH , CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

En una realización adicional Z es fenilo.

En una realización, R^2 es H o Y^1Z^1 .

En una realización, R^2 es Y^1Z^1 .

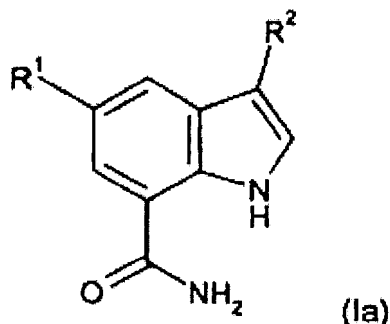
En una realización Y^1 es un enlace, (es decir está ausente), o alquilenos C_{1-3} .

En una realización Y^1 es un enlace.

En una realización Z^1 es H, halógeno, fenilo (no sustituido o sustituido por un sustituyente que se selecciona a partir de NHSO_2R^6 , CONR^7R^8 , CF_3 , alcoxi C_{1-3} , SO_2R^6 , NHCOR^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, NR^7R^8) o un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (que no está sustituido o está sustituido una vez por un grupo que se selecciona a partir de alquilo C_{1-3} , $-\text{CH}_2$ fenilo, SO_2R^6 , CONR^7R^8).

En una realización Z^1 es un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como se describe anteriormente. Preferiblemente Z^1 es un heterociclilo de 6 miembros sustituido por $-\text{SO}_2\text{R}^6$ en el que R^6 es tal como se define anteriormente. Lo más preferiblemente el heterociclilo de 6 miembros es 4-piperidilo.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia):



en la que

R¹ representa H, halógeno, o un grupo -YZ;

Y representa un enlace (es decir está ausente), alquilenos C₁₋₆ o alquenileno C₂₋₆;

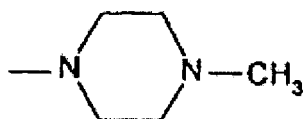
Z representa un grupo arilo o heteroarilo que comprende cada uno 5-14 miembros en el anillo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₈, CN, hidroxialquilo C₁₋₆, fenilo, O-(alquil C₁₋₆)fenilo, NHSO₂R³, NHCOR³, CONR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵;

R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente H o alquilo C₁₋₆;

R² representa H, halógeno o un grupo -Y¹Z¹;

Y¹ representa un enlace (es decir está ausente), alquilenos C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆;

Z¹ representa un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, heterociclilo de 5 - 7 miembros, cicloalquilo C₅₋₇, cicloalquilenilo C₅₋₇, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de SO₂R⁶, NHSO₂R⁶, COC₁₋₆, alquilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno, CONR⁷R⁸, NHCOR⁷ o fenilo (unido directamente o unido mediante un espaciador de alquilenos C₁₋₆, CONH, alquenileno C₂₋₆ y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan a partir de



alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, OH, halógeno);

R⁶ representa H alquilo C₁₋₆, fenilo (opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆);

R⁷ y R⁸ representan independientemente un alquilo C₁₋₆, H, alquilenos C₁₋₆ NR⁹R¹⁰;

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente un alquilo C₁₋₆, H;

con la condición de que R¹ y R² no representan ambos H;

o una sal del mismo.

Aunque anteriormente se han recogido realizaciones para cada variable de forma general, los compuestos de esta invención incluyen los de cada variable de la fórmula (I) que pueden seleccionarse independientemente a partir de cada realización descrita para cada variable. Por lo tanto, se pretende que esta invención incluya todas las combinaciones de realizaciones para cada variable. Los ejemplos se describen a continuación.

Así, en una realización, R¹ es YZ y R² es H o Br, en la que YZ incluye todas las combinaciones de realizaciones que se describen anteriormente para Y y Z.

ES 2 317 184 T3

En una realización adicional, R^1 es fenilo o Br y R^2 es Y^1Z^1 en la que Y^1Z^1 incluye todas las combinaciones de realizaciones que se describen anteriormente para Y^1 y Z^1 .

5 En una realización adicional R^1 es YZ y R^2 es Y^1Z^1 en la que YZ y Y^1Z^1 incluyen todas las combinaciones de realizaciones que se describen anteriormente para YZ e Y^1Z^1 .

Los ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

- 10 5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(4-bifenilil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 15 5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[4-(acetilamino)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 20 5-[3-(aminocarbonil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[3-(acetilamino)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 25 5-[3-(aminosulfonil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-{3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 30 5-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[3-(metiloxi)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(3-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 35 5-(3-hidroxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(3-quinolinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 40 5-(1-benzofuran-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[(E)-2-feniletenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 45 5-(5-pirimidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(3-bifenilil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(1-benzofuran-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 50 5-(1-benzotien-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 55 5-(2-naftalenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 60 5-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(3-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 65 5-(2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;

ES 2 317 184 T3

- 5-(2-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5- $\{2-[(\text{fenilmetil})\text{oxi}]\text{fenil}\}$ -1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(5-quinolinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(1-naftalenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-bromo-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-yodo-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3,5-difenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3- $\{4-[(\text{metilsulfonil})\text{amino}]\text{fenil}\}$ -5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-(3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-(4- $\{[(2\text{-aminoetil})\text{amino}]\text{carbonil}\}$ fenil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- formiato de 3-[4- $\{[4-(\text{metiloxi})-3-(4\text{-metil-1-piperazinil})\text{fenil}]\text{amino}\}$ carbonil)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-bromo-3-yodo-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-(1-etil-3-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-(3-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-[1-(fenilmetil)-3-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-(1-ciclohexen-1-il)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-ciclohexil-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3- $\{1-[3-(\text{metiloxi})\text{fenil}]\text{etenil}\}$ -5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3- $\{1-[(4\text{-clorofenil})\text{sulfonil}]-4\text{-piperidinil}\}$ -5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-[1-(propilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-(1-acetil-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(*N,N*-dimetil- β -alanil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- formiato de 3-(1-etil-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-(1-metilpirrolidin-2-il)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[3-(acetilamino)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[4-(etilsulfonil)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[3-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-(hexahidro-1*H*-azepin-4-il)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

ES 2 317 184 T3

- 3-[1-(etilsulfonil)hexahidro-1*H*-azepin-4-il]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-fenil-3-[2-(4-piridinil)etil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5 3-{[1-(etilsulfonil)-4-piperidiniliden]metil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-fenil-3-(3-piperidinilmetil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 10 5-fenil-3-[2-(4-piperidinil)etil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{2-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]etil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 15 3-{[1-(etilsulfonil)-3-piperidinil]metil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]metil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(2)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 20 3-{1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 25 3-{fenilsulfonil-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(1-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 30 3-{1-[(2-propanosulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-fenil-3-[1-(propanosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 5-fenil-3-(1-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(2,4-diclorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 3-{1-[(etilamino)carbonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(4-1-piperazinil)carbonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 5-(4-clorofenil)-3-[1-(propanosulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-3-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 50 5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-bromo-3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 55 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(2-tienil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 60 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-tienil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 65 3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

ES 2 317 184 T3

3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-[4-(acetilamino)fenil]-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-[3-(acetilamino)fenil]-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(2,4-difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(4-bifenilil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(6-fluoro-3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-metil-3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-fenil-3-(*N*-acetil-3-piperidinilmetil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-[3-(etiloxi)fenil]-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(3,5-diclorofenil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(3,4-difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-bromo-5-{3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-[2,6-bis(metiloxi)fenil]-3-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-bromo-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-bromo-5-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 trifluoroacetato de 3-bromo-5-(3-quinolinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 trifluoroacetato de 3-bromo-5-(5-quinolinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-[2,5-bis(metiloxi)fenil]-3-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-bromo-5-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

ES 2 317 184 T3

- 5-[2,4-bis(metiloxi)fenil]-3-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida;
 trifluoroacetato de 3-bromo-5-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5 3-bromo-5-[2,3,4-tris(metiloxi)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(4-cloro-2,5-dimetilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(1-{[5-bromo-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 10 3-{1-[(5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 15 5-fenil-3-(1-{[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(1-{[4-(1,1-dimetilpropil)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(2-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 20 3-{1-[(2-yodofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(4-pentilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 25 5-fenil-3-{1-[(4-propilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 30 3-{1-[(4-etilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 3-{1-[(4-[(2-(metiloxi)fenil]oxi)fenil]sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(4-{[4-(metiloxi)fenil]oxi}fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(3-{[4-(fluorofenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 3-{1-[(3-{[2-(metiloxi)fenil]oxi}fenil]sulfonil)-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(4-{[4-(clorofenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 3-{1-[(3-{[4-(metiloxi)fenil]oxi}fenil]sulfonil)-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-fenil-3-(1-{[3-(feniloxi)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(3-{[4-(clorofenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 50 3-[1-(4-{[2-(metilfenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(4'-cloro-4-bifenilil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 55 3-[1-(3-{[2-(metilfenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(3-{[2-(clorofenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(5-cloro-1-naftalenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 60 3-(1-{[4'-(metiloxi)-3-bifenilil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(3-bifenililsulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 65 3-(1-{[(4-fluorofenil)metil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(5-cloro-2-naftalenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

ES 2 317 184 T3

3-(1-{[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(3-{[(2,2-dimetilpropil)amino]carbonil}fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(3-{[(1-metiletil)amino]carbonil}fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(4-{[(2,2-dimetilpropil)amino]carbonil}fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-{4-[(propilamino)carbonil]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(4-{[(1-metiletil)amino]carbonil}fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-{4-[(diethylamino)carbonil]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-(3-oxociclopentil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-fenil-3-{3-[(fenilmetil)amino]ciclopentil}-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-(3-aminociclopentil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{3-[(etilsulfonil)amino]ciclopentil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-bromo-3-[1-(propilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-bromo-3-(3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-bromo-3-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[(4-hidroxifenil)metil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-bromo-3(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

o una sal del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “opcionalmente” quiere decir que los evento(s) que se describen posteriormente pueden suceder o no, e incluye tanto los eventos que se producen, como los eventos que no se producen.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sustituido” se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes que se nombran, permitiéndose múltiples grados de sustitución a no ser que se indique lo contrario.

Algunos de los compuestos que se describen en el presente documento pueden contener uno o más átomos quirales o pueden, por otras razones, existir en forma de dos enantiómeros. Los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente. También se incluyen en el alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos que representa la fórmula (I) anterior así como cualesquiera mezclas total o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también abarca los isómeros individuales de los compuestos que representan las fórmulas anteriores en forma de mezclas con sus isómeros en las que uno o más centros quirales están invertidos. También, se entiende que cualesquiera tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la Fórmula (I) están incluidos en el alcance de los compuestos de la Fórmula (I).

La presente invención también abarca las sales de los compuestos de la Fórmula (I). Habitualmente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales comprendidas en el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácidos que se derivan de un nitrógeno de un sustituyente en el compuesto de la Fórmula (I). Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mu-

cato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teocato, tosilato, trietiyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser de utilidad para preparar compuestos de esta invención y estas forman un aspecto adicional de la invención.

5 Aunque es posible que, para usar en terapia, puedan administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la Fórmula (I), así como sus sales, en forma de la sustancia química en bruto, es posible presentar el principio activo en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y sus sales, y uno o más vehículos, 10 diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, son tal como se describen anteriormente. Los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I), o sus sales, con uno o más vehículos, 15 diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por monodosis. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, más preferiblemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la afección que se esté tratando, la vía de administración y la edad, peso y estado físico del paciente, o las composiciones 20 farmacéuticas pueden presentarse en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por monodosis. Las composiciones monodosis son las que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como se indica anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas de un principio activo. Además, dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos notorios en la técnica farmacéutica. 25

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden 30 prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo asociando el principio activo con los vehículo(s) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no 35 acuosos; espumas o batidos comestibles, emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente medicamentoso activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto a un tamaño adecuado y mezclando con un vehículo 40 farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber presentes aromas, conservantes, dispersantes y agente colorante.

Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla en polvo, tal como se describe anteriormente, y cargando vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, 45 estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes que se 50 usan en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o formando pepitas, añadiendo un lubricante y disgregante y dándole forma de comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, de forma adecuada pulverizado, con un diluyente o base tal como se describe anteriormente, y de forma opcional, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una 60 sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndolos pasar por un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo puede pasarse por la máquina de comprimidos produciendo pepitas de forma imperfecta que se descomponen en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen al comprimido formando moldes mediante la 65 adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en forma de comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse en forma de comprimidos directamente sin pasar por las etapas de formación de gránulos ni de pepitas. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco constituido por una capa sellante de

laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de cera pulida. Pueden añadirse tintes a estos recubrimientos para distinguir entre las diferentes monodosis.

Los líquidos orales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma monodosis de forma que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, pueden microencapsularse las composiciones monodosis para la administración oral. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo recubriendo o embebiendo el material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la Fórmula (I), y sus sales, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminarles, vesículas unilaminar grandes y vesículas multilaminar. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos para fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilpartamidafenol, o poli(óxido de etileno) polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables de utilidad para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos de hidrogeles.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la transdérmica pueden presentarse en forma de parches separados para poner en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede administrarse con el parche mediante iontoforesis tal como se describe de forma general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las composiciones preferiblemente se aplican en forma de un ungüento o crema tópicos. Cuando se formulaban en forma de ungüento, el principio activo podía emplearse con una base de un ungüento parafínico o miscible en agua. De forma alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base en crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones tópicas oculares incluyen colirios, en los que se disuelve o suspende el principio activo en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las composiciones farmacéuticas que se adaptan para la administración tópica bucal incluyen tabletas, pastillas y colutorios.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de enemas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en la que el vehículo es sólido incluyen un polvo basto que tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra en la forma en la que se inhala el rape, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales a partir de un contenedor del polvo que se sujeta próximo a la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración en forma de un spray nasal o en forma de gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o pulverizaciones de partículas finas, que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados dosificados.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que se pretenda; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas

que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado que requiera únicamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua inyectable, antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables improvisadas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Debería entenderse que además de los ingredientes que se mencionan de forma particular anteriormente, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica dependiendo del tipo de composición en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del animal, el estado preciso que requiera tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, y finalmente dependerá del criterio del médico o veterinario a cargo. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o mama, generalmente estará en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y más habitualmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Así, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real al día habitualmente será de 70 a 700 mg y esta cantidad puede administrarse en una única dosis al día o más habitualmente en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis al día tal que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo, puede determinarse en términos de una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de la Fórmula (I) *per se*. Se prevé que para el tratamiento de las otras afecciones a las que se hace referencia anteriormente podrían ser apropiadas dosis similares.

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales, se cree que tienen utilidad en los trastornos de reparación tisular e inflamatorios, en particular artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); artrosis, osteoporosis y enfermedades fibróticas; dermatosis, que incluye psoriasis, dermatitis atópica y daños epiteliales inducidos por radiación ultravioleta (UV); enfermedades autoinmunitarias que incluyen lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, rechazo de tejidos y órganos, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, restenosis, diabetes, glomerulonefritis, cáncer, que incluye enfermedad de Hodgkin, caquexia, inflamación asociada a infección y ciertas infecciones víricas, que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome disneico del adulto, y ataxia telangiectasia como resultado de la inhibición de la proteína cinasa IKK2.

La presente invención así también proporciona compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia médica, y en particular en el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de IKK2.

La actividad inapropiada de IKK2 a la que se hace referencia en el presente documento es cualquier actividad de IKK2 que se desvía de la actividad normal de IKK2 que sería de esperar en un sujeto mamífero particular. La actividad inapropiada de IKK2 puede tomar forma, por ejemplo, de un aumento anormal de la actividad, o una aberración en el tiempo y/o control de la actividad de IKK2. Dicha actividad inapropiada puede ser provocada entonces, por ejemplo, por la hiperexpresión o mutación de la proteína cinasa que provoque la activación inapropiada o descontrolada.

La presente invención se refiere a la regulación, modulación o inhibición de IKK2 para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con la actividad no regulada de IKK2. En particular, los compuestos de la presente invención también pueden usarse en el tratamiento de ciertas formas de enfermedad renal y cardiovascular así como de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para usar en el tratamiento de un mamífero que padece un trastorno mediado por la actividad de IKK2. En una realización preferida, el trastorno es un cáncer susceptible.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de un trastorno caracterizado por la actividad inapropiada de IKK2.

Los trastornos particulares caracterizados por la actividad inapropiada de IKK2 incluyen trastornos de reparación tisular e inflamatorios, en particular artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); artrosis, osteoporosis y enfermedades fibróticas; dermatosis, que incluye psoriasis, dermatitis atópica y daños epiteliales inducidos por radiación ultravioleta (UV); enfermedades autoinmunitarias que incluyen lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, rechazo de tejidos y órganos, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, restenosis, diabetes, glomerulonefritis, cáncer, que incluye enfermedad de Hodgkin, caquexia, inflamación asociada a infección y ciertas infecciones víricas, que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome disneico del adulto, y ataxia telangiectasia como resultado de la inhibición de la proteína cinasa IKK2.

Los trastornos particulares son un trastorno de reparación tisular e inflamatorio, en particular artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Todavía en un aspecto adicional, el trastorno se selecciona a partir del grupo constituido por enfermedades autoinmunitarias; rechazo de tejidos y órganos, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, restenosis, diabetes,

glomerulonefritis, artrosis, osteoporosis, y ataxia telangiectasia. De la forma más particular, el trastorno es una enfermedad autoinmunitaria que incluye lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, o espondilitis anquilosante, diabetes.

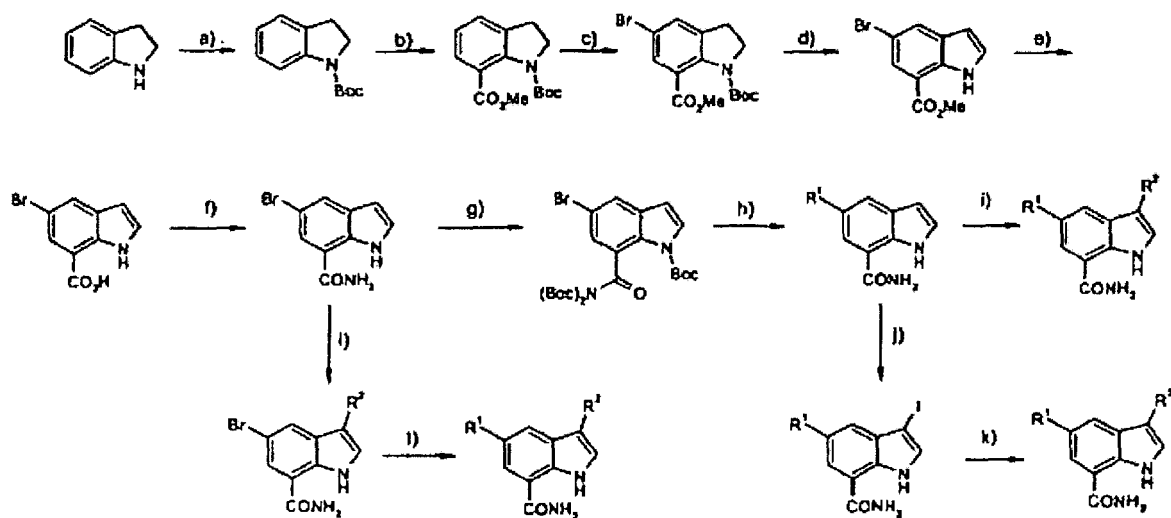
Todavía en un aspecto adicional, el enfermedad es caquexia o cáncer, más particularmente enfermedad de Hodgkin.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse por una variedad de procedimientos, que incluyen reacciones químicas estándar. Cualquier variable definida previamente continuará teniendo el significado definido anteriormente a no ser que se indique lo contrario. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se detallan a continuación y después se preparan los compuestos específicos de la invención en los Ejemplos de trabajo.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tal como se describen en parte mediante los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas que se describen más adelante, es obvio que los grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos se emplean donde sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo procedimientos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis de los compuestos usando procedimientos que son obvios para los expertos en la técnica. La selección de procedimientos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán coherentes con la preparación de los compuestos de la Fórmula (I). Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de la Fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye ambos estereoisómeros posibles e incluye no sólo los compuestos racémicos sino los enantiómeros individuales también. Cuando se desea un compuesto en forma de un único enantiómero, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio, o un material inicial puede lograrse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse por ejemplo de acuerdo con el Esquema 1 que se representa más adelante y la sección de Ejemplos siguiente:

Esquema 1



a) $\text{O}[\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, THF, temperatura ambiente.

b)

i) s-Butil litio, TMEDA.

ii) $\text{MeOC}(\text{O})\text{Cl}$, -78°C a temperatura ambiente.

c) NBS, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente.

d)

i) TFA, temperatura ambiente.

ii) MnO_2 , THF, temperatura ambiente.

e) LiOH(aq) , MeOH, temperatura ambiente.

f) HATU, NH_3 , DIPEA, dioxano- CH_2Cl_2 , temperatura ambiente.

g) $\text{O}[\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, DMAP, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente.

h)

i) ArB(OH)_2 , K_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, DMF.

ii) HCl, EtOH, 150°C .

i) i) representa una reacción de condensación de cetona o aldehído que produce un compuesto en el que R^2 incluye un derivado alquilo unido directamente al anillo. KOH o NaOMe, MeOH, 65° .

j) NIS, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente.

k)

i) representa un acoplamiento de Suzuki para introducir R^2 que incluye restos arilo o heteroarilo, por ejemplo $\text{O}[\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, DMAP, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente.

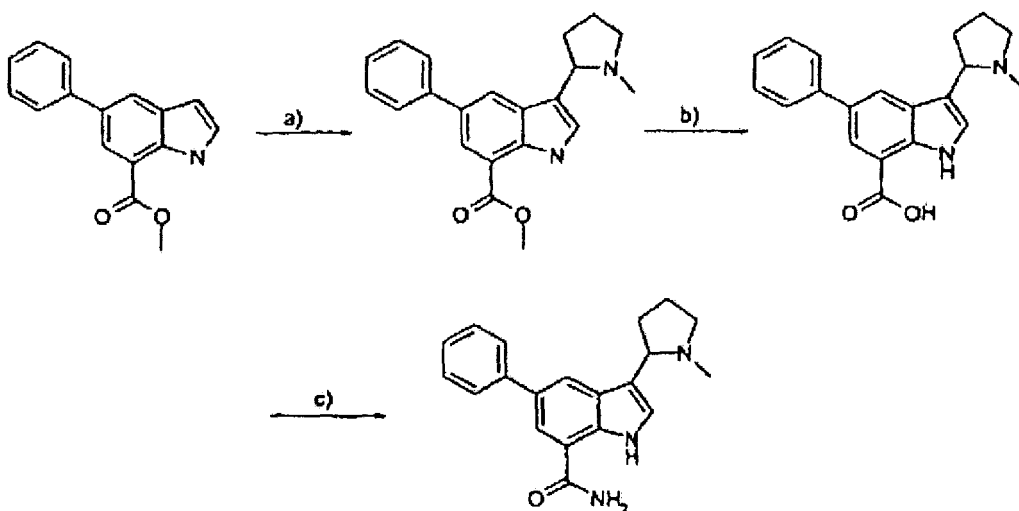
ii) ArlB(OH)_2 , K_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, DMF, 8.

iii) HCl, EtOH, 150°C .

l) i) ArB(OH)_2 , K_2CO_3 (o) CS_2CO_3 , $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, dioxano, agua.

Los compuestos de la Fórmula I que representan el ejemplo 57 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2.

Esquema 2



a).

i) 1-metil-2-pirrolidina, POCl_3 , 15°C a 80°C

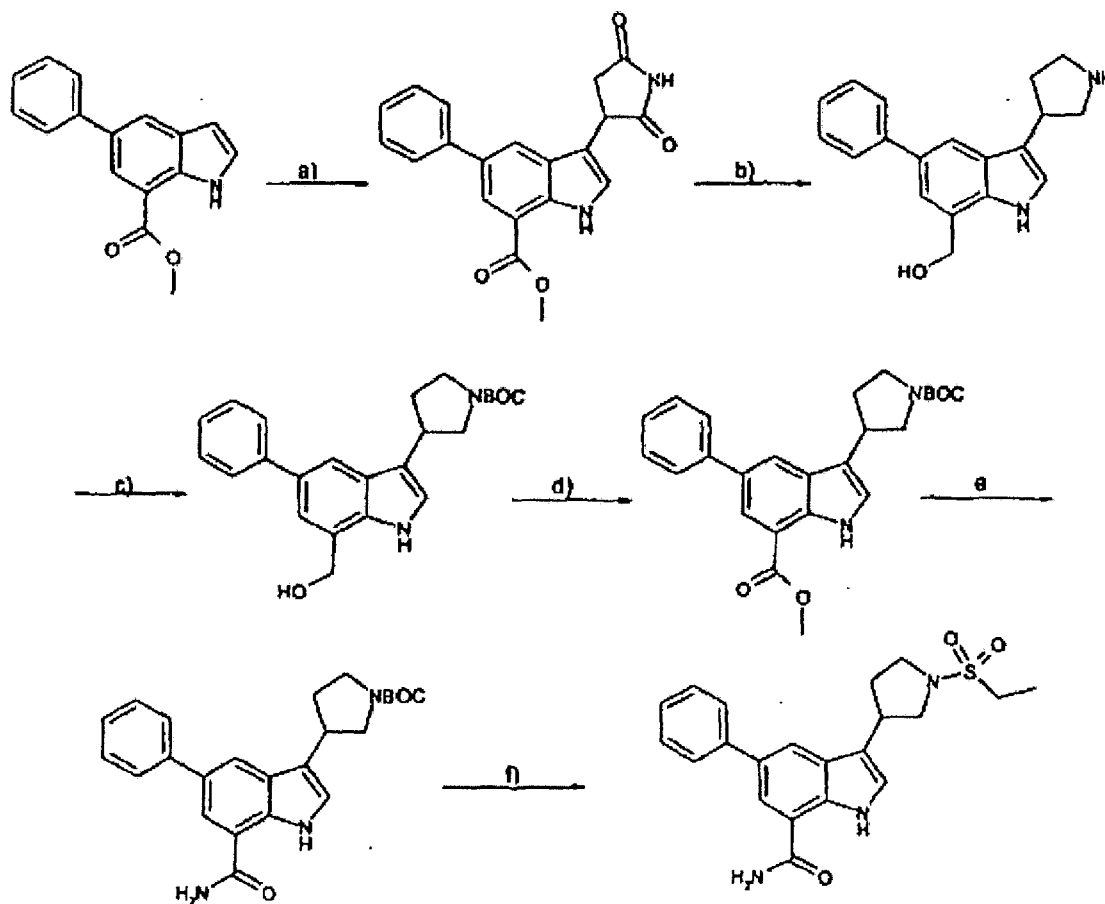
ii) EtOH, NaBH_4

b). LiOH, 2H₂O, MeOH, HCl, reflujo

c). hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, NH₃, dioxano

5 De forma alternativa, los compuestos de la Fórmula I representados por el ejemplo 58 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 3



a) HOAc, H₃PO₄, maleimida, reflujo

b) LAH, THF, reflujo

c) Et₃N, (BOC)₂O, Diclorometano

d)

i) THF, MnO₂

ii) Ag₂O, NaCN, MeOH, HCl

e)

i) LiOH, 2H₂O, MeOH

ii) hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, NH₃, MeOH

f)

i) TFA, THF

ii) ClSO₂Et, Et₃N, DCM

Las condiciones de reacción serán obvias para un experto y los ejemplos de condiciones adecuadas se ejemplifican con más detalle en la Sección de Ejemplos a continuación. También será evidente a partir del esquema anterior que un compuesto de la Fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de la Fórmula (I) usando procedimientos convencionales. También será evidente para el experto en la técnica que la secuencia de reacción puede reordenarse a partir de la que se describe en el esquema general. Así, la incorporación del sustituyente R² puede producirse antes de R¹. De forma alternativa, R¹ puede instalarse antes de la conversión del ácido carboxílico en la amida.

A continuación se ilustrarán ciertas realizaciones de la presente invención a modo de ejemplo únicamente. Los datos físicos que se proporcionan para los compuestos ejemplificados son consistentes con la estructura asignada de esos compuestos.

Ejemplos

Tal como se usan en el presente documento, los símbolos y convenciones que se usan en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los que se usan en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se usan abreviaturas estándar de una sola letra o de tres letras para designar los restos aminoácidos, que se asume están en la configuración L a no ser que se indique lo contrario. A no ser que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva:

g (gramos); mg (miligramos); L (litros); ml (mililitros); μ l (microlitros); psi (libras por pulgada cuadrada); M (molar); mM (milimolar); i. v. (intravenoso); Hz (hertzio); MHz (megahertzio); mol (moles); mmol (milimoles); ta (temperatura ambiente); min (minutos); h (horas); pf (punto de fusión); TLC (cromatografía en capa fina); T_r (tiempo de retención); RP (fase inversa); MeOH (metanol); *i*-PrOH (isopropanol); TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); DMSO (sulfóxido de dimetilo); AcOEt (acetato de etilo); DME (1,2-dimetoxietano); DCM (diclorometano); DCE (dicloroetano); DMF (*N,N*-dimetilformamida); DMPU (*N,N'*-dimetilpropileno urea); CDI (1,1-carbonildiimidazol); IBCF (cloroformiato de isobutilo); HOAc (ácido acético); HOSu (*N*-hidroxisuccinimida); HOBt (1-hidroxibenzotriazol); mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico); EDC (clorhidrato de 1-[3-dimetilamino] propil]-3-etilcarbodiimida); BOC (*tert*-butiloxicarbonilo); Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo); DCC (diciclohexilcarbodiimida); CBZ (benciloxicarbonilo); Ac (acetilo); atm (atmósfera); TMSE (2-(trimetilsilil)etilo); TMS (trimetilsililo); TIPS (triisopropilsililo); TBS (*t*-butildimetilsililo); DMAP (4-dimetilaminopiridina); BSA (albúmina de suero bovino); ATP (adenosin trifosfato); HRP (peroxidasa de rábano); DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco); HPLC (cromatografía de líquidos a presión elevada); BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil) fosfínico); TBAF fluoruro de (tetra-*n*-butilamonio); HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio). HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazintanosulfónico); DPPA (difenilfosforilazida); fHNO₃ (HNO₃ fumante); y EDTA (ácido etilenediaminatetracético). TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametil-1,2-etanodiamina) NBS (*N*-bromosuccinimida) HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzobenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); DIPEA (diisopropiletilamina); dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); NIS (*N*-yodosuccinimida); LAH (hidruro de litio y aluminio)

Todas las referencias a éter son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A no ser que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizan en atmósfera inerte a temperatura ambiente a no ser que se indique lo contrario.

Los espectros de RMN DE ¹H se registraron en un Bruker DPX400, a Bruker DPX250, un Bruker AC400, o un Varian Inova 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm en unidades). Los patrones de difracción describen multiplicidades aparentes y se denominan s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quinteto), m (multiplete), br (ancho).

Los espectros de masas de baja resolución (EM) se registraron en un espectrómetro JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102, o SCIEX-APIiii; CL-EM se registraron en espectrómetros Waters ZQ o PE Sciex Single Quadrupole CL/EM API-150.

HPLC preparativa se refiere a procedimientos en los que el material se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución en una columna de HPLC ABZ+ 5 μ m (10 cm x 21,2 mm de d.i.) con 0,1% de ácido fórmico en agua y 0,05% de ácido fórmico en acetonitrilo utilizando la elución en gradiente con un caudal de 8 ml/min y detección UV a 254 nm.

A no ser que se indique lo contrario, la cromatografía ultrarrápida en columna de sílice y Combiflash se refiere a la purificación de material usando columnas ultrarrápidas de sílice previamente envasadas Redisep_{TM} en un aparato ISCO sq16x con los sistemas de disolvente.

Procedimiento A de HPLC de fase inversa se refiere a procedimientos en los que los materiales se purificaron por cromatografía de líquidos de alta resolución en una columna de HPLC S-5 μ m (7530 mm de d.i.) utilizando elución en gradiente con los sistemas de disolvente mencionados y detección UV a 254 nm.

ES 2 317 184 T3

Procedimiento B de la HPLC de fase inversa se refiere a procedimientos en los que los materiales se purificaron por cromatografía de líquidos de alta resolución en una columna de HPLC Luna C18 (2) 100A (50 x 21,2 mm de d.i.) utilizando elución en gradiente con el sistema de disolvente mencionado y detección UV a 254 nm.

Condiciones experimentales de CL-EM para el PE Sciex Single Quadrupole CL/EM API-150:

Cromatografía de líquidos:

Sistema: sistema de CL Shimadzu con controlador SCL-10A y doble detector UV.

Automuestreador: Leap CTC con un inyector de seis puertos Valco.

Columna: Aquasil/Aquasil (C18 40x1 mm).

Volumen de inyección (ml): 2,0.

Disolvente A: H₂O, 0,02% de TFA.

Disolvente B: MeCN, 0,018% de TFA. Gradiente: lineal.

Canal A: UV 214 nm.

Canal B: ELS.

Etapa	Tiempo (min)	Duración (min.)	Caudal (µl/min)	Sol. A	Sol. B
0	0,00	0,00	300,00	95,00	5,00
1	0,00	0,01	300,00	95,00	5,00
2	0,01	3,20	300,00	10,00	90,00
3	3,21	1,00	300,00	10,00	90,00
4	4,21	0,10	300,00	95,00	5,00
5	4,31	0,40	300,00	95,00	5,00

Espectrómetro de masas: PE Sciex Single Quadrupole CL/EM API-150.

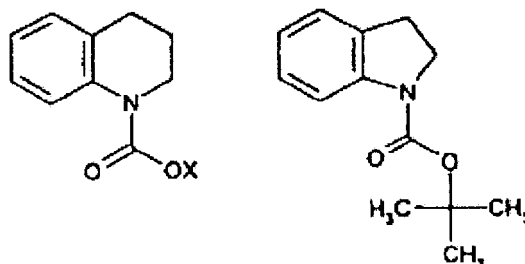
Polaridad: Positiva.

Modo de adquisición: Perfil.

Intermedios

Algunos de los compuestos que se recogen a continuación como "Intermedios" también entran en el alcance de la Fórmula (I) y así son también compuestos de la invención así como de utilidad en la preparación de otros compuestos de la Fórmula (I).

(1) 2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

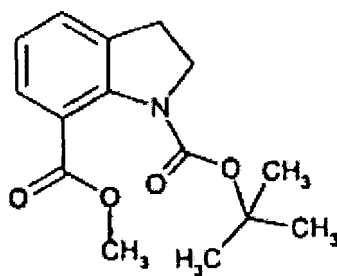


ES 2 317 184 T3

Se disolvió indolina (10 g, 84 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y se añadió carbonato de di-terc-butilo (22 g, 0,1 mol). La mezcla se dejó agitando durante 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno inerte. El tetrahidrofurano se eliminó a vacío y el producto en bruto se purificó mediante destilación a vacío proporcionando el compuesto del título (15,1 g) en forma de un aceite rosa claro transparente que cristaliza al reposar (temperatura: 160-162°C, presión 1-0,1 mm de Hg).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 3,04 (t, $J=8,7$ Hz, 2 H) 3,89 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H) 6,91 (td, $J=7,3$, 0,8 Hz, 1 H) 7,13 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,18 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) 7,5-7,8 (bs, 1 H) tiempo de retención 3,44 min.

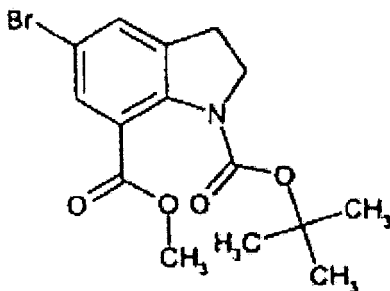
(2) 2,3-dihidro-1H-indol-1,7-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-7-metilo



2,3-Dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (5 g, 22,8 mmol) y N,N,N',N' -tetrametil-1,2-etanodiamina (4,6 ml, 30,5 mmol) se disolvió en éter dietílico seco (300 ml) y se enfrió a -78°C en un baño de acetona y hielo carbónico. Se añadió sec-butil litio (solución 1,4 M en ciclohexano, 17,6 ml, 24,6 mmol) gota a gota durante 10 minutos y la reacción se dejó agitando durante 90 minutos a esta temperatura. Se añadió cloroformiato de metilo (8,8 ml, 10,8 g, 0,1 mol) a la mezcla y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua con precaución a la mezcla y la fase orgánica se separó y se lavó 3 veces con más agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (4,91 g) en forma de un sólido amarillo gomoso.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 3,06 (t, $J=8,2$ Hz, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 4,02 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,06 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,39 (dd, $J=7,4$, 1,1 Hz, 1 H) EM m/z 278 ($\text{M}+1$) $^+$ tiempo de retención 3,18 min.

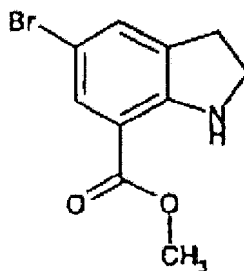
(3) 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1,7-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-7-metilo



2,3-dihidro-1H-indol-1,7-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-7-metilo (3,1 g, 11,2 mmol) y N-bromosuccinimida (2,0 g, 11,2 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (100 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se fraccionó con solución de hidróxido sódico (2 M), se separó y se lavó con más solución de hidróxido sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rojo gomoso (3,55 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 3,09 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 4,02 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) EM m/z 356/358 (proporción de 1:1) ($\text{M}+1$) $^+$ tiempo de retención 3,52 min.

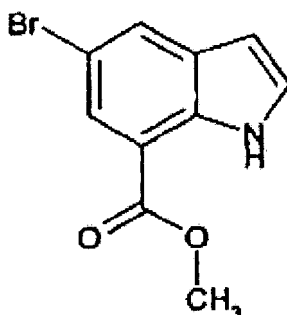
(4) 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxilato de metilo



5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1,7-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 7-metilo (9 g, 25 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió diclorometano y solución de hidróxido sódico (2 M) y la fase orgánica se lavó dos veces con solución de hidróxido sódico hasta que la fase acuosa pH > 7. La fase orgánica después se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (6,5 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,99 (t, $J=8,5$ Hz, 2 H) 3,61 (t, $J=8,4$ Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 6,72 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=1$ Hz, 1H) 7,46 (d, $J=2$ Hz, 1 H) EM m/z 256/258 (proporción de 1:1) (M+1) $^+$ tiempo de retención 3,32 min.

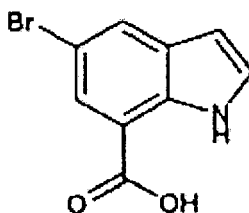
(5) 5-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metilo



5-Bromo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxilato de metilo (6,5 g, 25 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadió dióxido de manganeso activado (tamaño de partícula de 5 mm, 22 g, 0,25 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron otros 22 g de dióxido de manganeso activado y la reacción se agitó durante 96 horas. La reacción después se filtró a través de celite y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (5,1 g) en forma de un sólido beige.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 6,58 (d, $J=3$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=3$ Hz, 1 H) 7,8 (d, $J=2$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 11,39 (bs, 1 H) EM m/z 252/254 (proporción de 1:1) (M-1) tiempo de retención 3,41 min.

(6) ácido 5-bromo-1H-indol-7-carboxílico

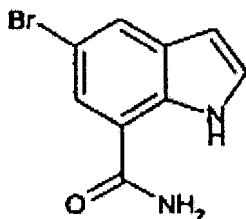


5-bromo-1H-indol-7-carboxilato (5 g, 19,7 mmol) se disolvió en metanol (200 ml) y se añadió una solución de hidróxido de litio (0,99 g, 41 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 50 horas. El metanol se eliminó a vacío y el residuo se diluyó con ácido clorhídrico acuoso (2 M). El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó en una pistola de vacío caliente proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido beige (4,7 g).

ES 2 317 184 T3

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,54 (dd, $J=2,0, 3,2$ Hz, 1 H) 7,42 (t, $J=2,8$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=2$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 11,27 (s, 1 H) 13,1-13,7 (bs, 1 H) EM m/z 238/240 (proporción de 1:1) (M-1) tiempo de retención 3,41 min.

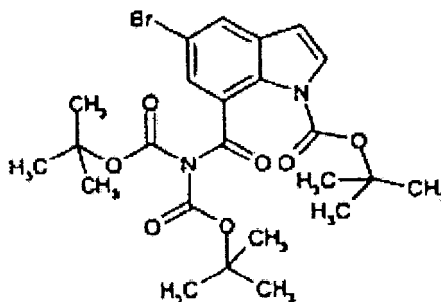
(7) 5-bromo-1H-indol-7-carboxamida



Ácido 5-bromo-1H-indol-7-carboxílico (20 g, 83,5 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (38 g, 100 mmol), solución de amoníaco en dioxano (0,5 M, 502 ml, 250 mmol) y di-isopropil-etilamina (32,6 g, 44 ml, 250 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se fraccionó con solución saturada de bicarbonato sódico, se separó y se lavó con solución saturada de salmuera. La fase orgánica se concentró a vacío, se volvió a disolver en metanol y se preadsorbió sobre sílice. La purificación se logró mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un sistema en gradiente de acetato de etilo-ciclohexano en un aparato ISCO sq16x.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,47 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,38 (t, $J=2,8$ Hz, 1H) 7,50 (bs, 1H) 7,84 (d, $J=1,8$ Hz, 1H) 7,92 (d, $J=1,3$ Hz, 1H) 8,16 (bs, 1 H) 11,28 (bs, 1H) EM m/z 237/239 (proporción de 1:1) (M-1) tiempo de retención 2,88 min.

(8) 7-[bis[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)carbonil]-5-bromo-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



5-bromo-1H-indol-7-carboxamida (16,9 g, 70,5 mmol) se disolvió en diclorometano (500 ml). A esto se añadió carbonato de di-terc-butilo (50,8 g, 0,233 mol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,86 g, 7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno.

Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2 M, 200 ml) y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar el diclorometano se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (40,0 g).

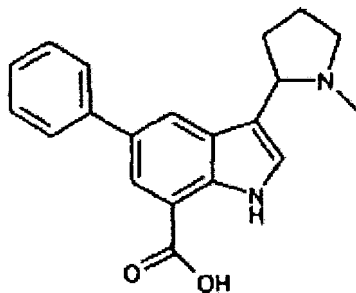
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,32 (s, 18 H) 1,57 (s, 9 H) 6,78 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) EM m/z 539/541 (proporción de 1:1) (M+1) $^+$ tiempo de retención 4,04 min.

ES 2 317 184 T3

acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano 10%-60% v/v) proporcionando el compuesto del título 330,0 mg (90%).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,90 (m, 1 H) 2,09 (m, 2 H) 2,29 (m, 4 H) 3,29 (m, 1 H) 3,49 (m, 1 H) 4,03 (s, 3H) 7,38 (m, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 7,71 (m, 2H), 8,18 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 8,22(d, $J=1,6$ Hz, 1H) 9,72(s, 1H), CL/EM m/z 335 (M+1) tiempo de retención 1,80 min.

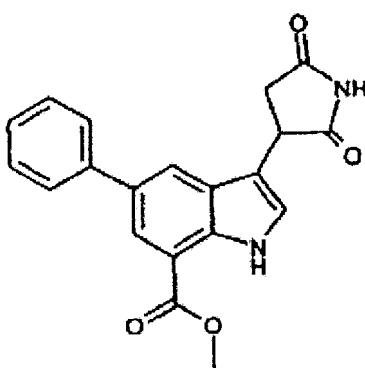
10 (11) *ácido 3-{1-etil[(metil)amino]propil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxílico*



15 A 3-(1-metilpirrolidin-2-il)-5-fenil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (335,0 mg, 1,0 mmol) en MeOH (15,0 ml), se añadió LiOH, 2H₂O (200,0 mg, 5,0 mmol). La solución resultante se calentó en condiciones de reflujo toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2 M, 2,5 ml) a pH=1. La solución resultante se extrajo con EtOAc (4x10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del título (300,0 mg, 93%).

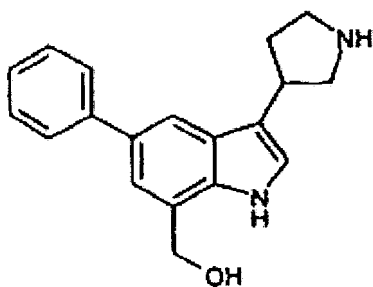
20 25 RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,34(m, 2H) 2,63 (m, 3 H) 2,88 (m, 2 H) 3,24 (m, 2 H) 3,29 (m, 1H) 3,83 (b, 1 H) 7,37 (m, 1H) 7,50 (m, 2 H) 7,74(m, 2H), 8,24 (m, 2H), CL/EM m/z 321 (M+1) tiempo de retención 1,60 min.

30 (12) *(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-5-fenil-1H-indol-7-carboxilato de metilo*



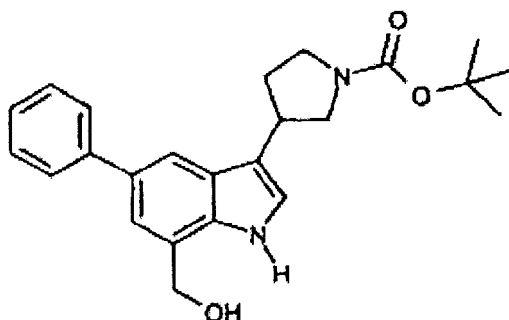
35 40 45 50 55 A una solución de 5-fenil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (500,0 mg, 2,0 mmol) en ácido acético (10,0 ml), se añadió 85% de H_3PO_4 (2,0 ml), 1H-pirrol-2,5-diona (600,0 mg, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó en condiciones de reflujo durante 48 horas. Después de eliminar el disolvente a vacío, se añadió EtOAc (15 ml) y NaHCO_3 saturado (10 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con EtOAc (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se purificaron por Combiflash (acetato de etilo/hexano 10%-60% v/v) proporcionando el compuesto del título (365,0 mg, 52%) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,97 (dd, $J=18,4, 4,2$ Hz, 1 H) 3,31 (m, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 4,39 (m, 1H) 7,17 (s, 1 H) 7,27 (m, 1H) 7,40 (m, 2 H) 7,46(m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,16(s, 1 H) 9,92 (b, 1H) CL/EM m/z 349 (M+1) tiempo de retención 1,92 min.

(13) (5-fenil-3-pirrolidin-3-il-1H-indol-7-il)metanol



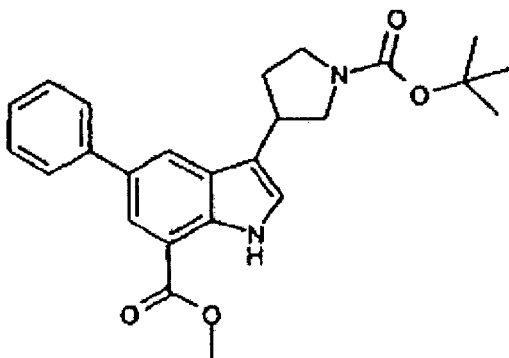
A una solución en agitación de LAH en THF (1,0 M, 16,0 ml, 16,0 mmol)) a 0°C se añadió el 3-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-5-fenil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (160,0 mg, 0,41 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió y se añadió Na₂SO₄·10H₂O (1,5 g) con precaución en porciones, seguido de H₂O (100 µl) y después de EtOAc (20 ml). La mezcla resultante después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por Combiflash (acetato de etilo/hexano 10%-60% v/v) proporcionando el compuesto del título (79,0 mg, 65%).

CL/EM m/z 294 (M+1) tiempo de retención 1,60 min.

(14) 3-[7-(hidroximetil)-5-fenil-1H-indol-3-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (5-fenil-3-pirrolidin-3-il-1H-indol-7-il)metanol (58,6 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió Et₃N (66,0 mg, 0,66 mmol) y bis(1,1-dimetiletil) dicarbonato (48,4 mg, 0,22 mmol). La solución se agitó toda la noche. Se añadió diclorometano (50,0 ml). La solución resultante se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó por Combiflash (acetato de etilo/hexano 10%-60% v/v) proporcionando el compuesto del título (48,0 mg, 60%). CL/EM m/z 394 (M+1) tiempo de retención 2,20 min.

(15) 3-(1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-pirrolidinil)-5-fenil-1H-indol-7-carboxilato de metilo

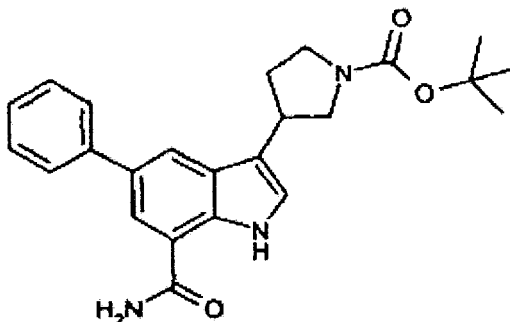


A una solución de 3-[7-(hidroximetil)-5-fenil-1H-indol-3-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (39,3 mg, 0,1 mmol) en THF (10 ml) se añadió MnO₂ (174,0 mg, 2,0 mmol). La solución se agitó durante 14 horas, se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en MeOH (5,0 ml) y

ES 2 317 184 T3

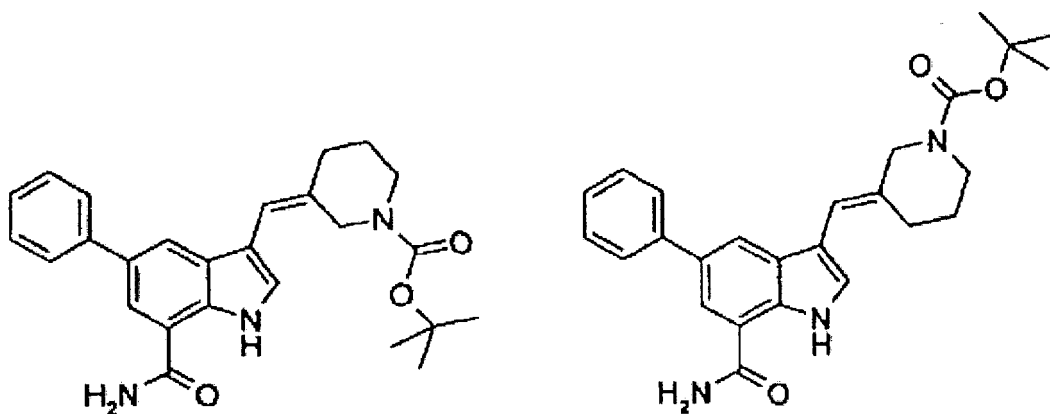
HCl (2,0 M, 2,0 ml). A la solución resultante se añadió Ag₂O (23,2 mg, 0,1 mmol) y NaCN (17,1 mg, 0,3 mmol). La solución resultante se calentó toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material resultante se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM m/z 422 (M+1) tiempo de retención 2,72 min.

(16) 3-[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



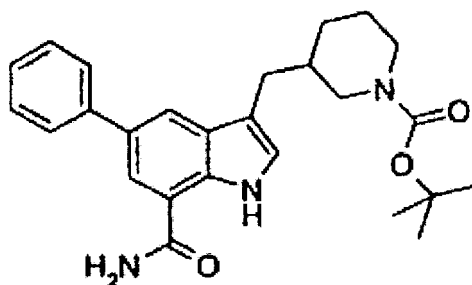
A 3-(1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-3-pirrolidinil)-5-fenil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (105,0 mg, 0,25 mmol) en MeOH (15,0 ml) se añadió LiOH·2H₂O (100,0 mg, 2,5 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo toda la noche. El metanol se eliminó a vacío y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2 M) a pH=1. La solución resultante se extrajo con EtOAc (4x10 ml); se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó proporcionando el ácido en bruto. El ácido en bruto, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (57,3 mg, 0,15 mmol) y solución de amoníaco en MeOH (2,0 M, 1,0 ml, 2,0 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se extrajo con EtOAc (4x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del título (40,0 mg, 40%). CL/EM m/z 421 (M+1) tiempo de retención 2,60 min.

(17) (3E)-3-[[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]metiliden]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo y (3Z)-3-[[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il] metiliden]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



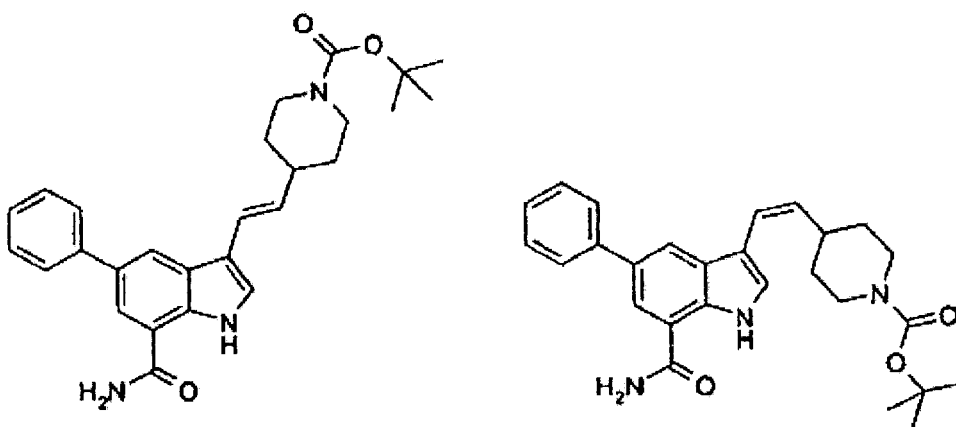
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 50. Así, 5-fenil-1H-indol-7-carboxamida (120 mg, 0,5 mmol), 3-formil-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (227 mg, 1,0 mmol) y NaOMe (4,0 ml, 2,0 mmol) se hicieron reaccionar formando dos compuestos isoméricos (175 mg). CL/EM m/z 432,2 (M+1) tiempo de retención: 2,31; tiempo de retención: 2,40.

(18) 3-[[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



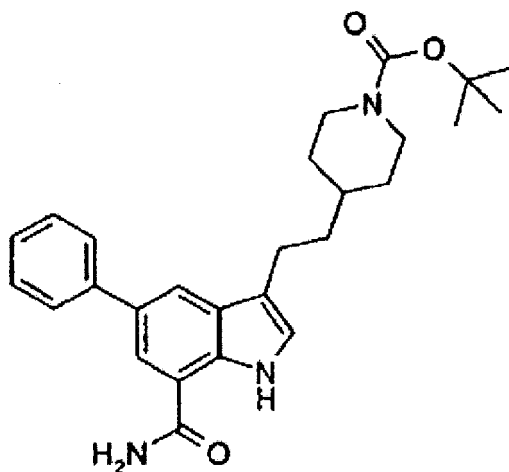
A una solución de (3Z)-3-[[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]metiliden]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (82,0 mg, 0,189 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd(OH)₂ (20 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó en 344,75 kPa (50 psi) H₂ en un agitador Parr durante 14 horas. El catalizador metálico se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano: 20-30% v/v) proporcionando el producto deseado 25,0 mg. CL/EM: 334,2. tiempo de retención: 2,49. (M + 1-100).

(19) 4-[[*(E)*-2-[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]etenil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-[[*(Z)*-2-[7-(aminocarbonil)-5'-fenil-1H-indol-3-il]etenil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 50. Así, 5-fenil-1H-indol-7-carboxamida (830 mg, 3,5 mmol), y 4-formil-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,2 g, 14,0 mmol) se hicieron reaccionar formando 580,0 mg (39%) de los productos isoméricos (E/Z). CL/EM m/z 446,6 (M+1) tiempo de retención: 2,29; tiempo de retención: 2,81.

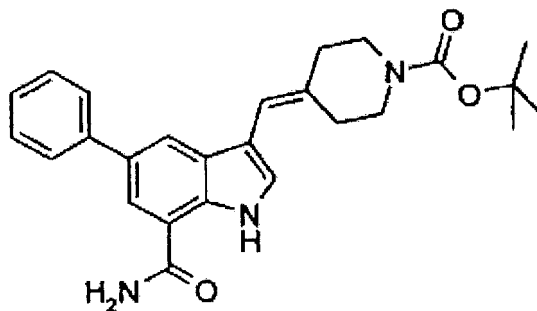
(20) 4-[2-[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]etil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



ES 2 317 184 T3

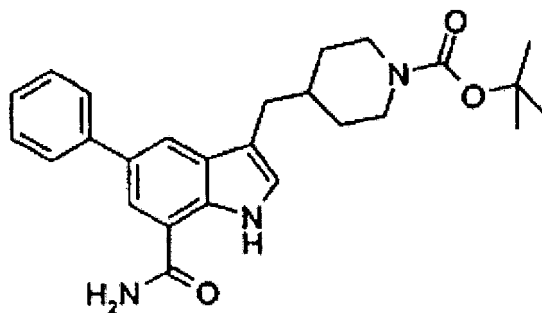
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del intermedio 18. Así, 4-((*E*)-2-[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1*H*-indol-3-il]etenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (410,0 mg, 0,92 mmol) se hidrogenó proporcionando el producto deseado 40,0 mg. CL/EM: 348,0 (M+1-100). Tiempo de retención: 2,85.

(21) 4-((7-(aminocarbonil)-5-[(1*E*,2*Z*)-1-etiliden-2,4-pentadien-1-il]-1*H*-indol-3-il)metiliden)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



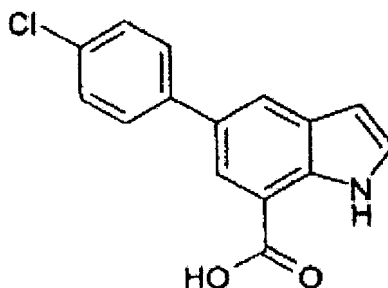
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 50. Así, se hizo reaccionar 5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (1,05 g, 4,41 mmol), 4-formil-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,2 g, 14,0 mmol), y metóxido sódico (36 ml, 17,7 mmol) se hizo reaccionar formando el producto deseado 660,0 mg. CL/EM: 432,4. Tiempo de retención: 2,41.

(22) 4-[[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1*H*-indol-3-il]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Intermedio 18. Así, 4-((7-(aminocarbonil)-5-[(1*E*,2*Z*)-1-etiliden-2,4-pentadien-1-il]-1*H*-indol-3-il)metiliden)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (280,0 mg, 0,633 mmol) se hidrogenaron proporcionando el producto deseado 22,0 mg. CL/EM: 434,4. tiempo de retención: 2,61.

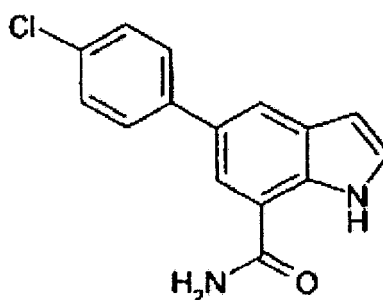
(23) ácido 5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxílico



ES 2 317 184 T3

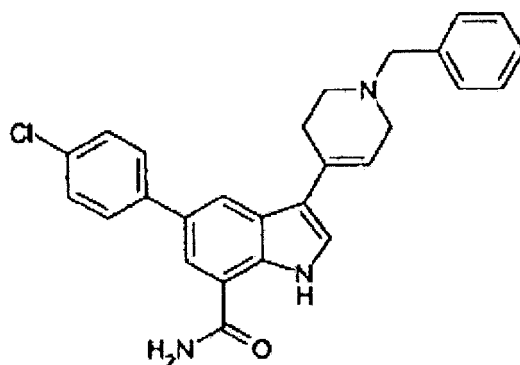
A una solución de ácido 5-bromo-1*H*-indol-7-carboxílico (2,76 g, 11,5 mmol) en una mezcla de dioxano (30 ml) y agua (10 ml), se añadió ácido clorofenilborónico (7,19 g, 46 mmol), carbonato de cesio (3,74 g, 23 mmol), acetato de paladio (258 mg, 1,15 mmol) y cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio, min.(784 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. Se evaporó todo el disolvente. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo (50 ml) y HCl 1 N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre Mg₂SO₄ y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH, 96/4) proporcionando el producto deseado (1,46 g, 47%). CL/EM: m/z 272,0 (M+H), 1,96 min.

(24) 5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



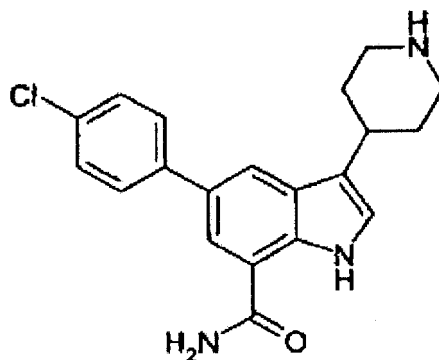
A una solución de ácido 5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxílico (1,46 g, 5,36 mmol) en DMF (10 ml), se añadió HATU (4,07 g, 10,72 mmol) y NH₃ en MeOH (2,0 M, 10,72 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tiempo después del cual la mezcla se fraccionó entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre Mg₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título sin purificación adicional (1,3 g, 89%). CL/EM: m/z 271,0 (M+H), 1,98 min.

(25) 5-[(4-clorofenil)-3-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida



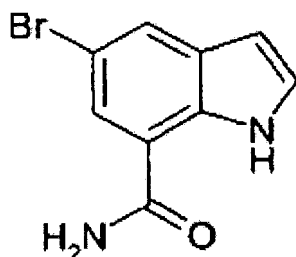
A una solución de 5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (310 mg, 1,14 mmol) en metanol (5 ml), se añadió 1-fenilmetil-4-piperidinona (684 mg, 3,42 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en THF, 13,7 ml, 6,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Todo el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (CH₂Cl₂/MeOH, 96/4) proporcionando el producto deseado (480 mg, 93%). CL/EM: m/z 452,0 (M+H), 2,9 min.

(26) 5-(4-clorofenil)-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida



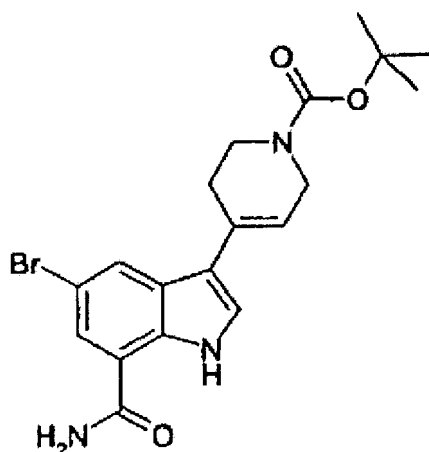
A una solución de 5-(4-clorofenil)-3-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1H-indol-7-carboxamida (480 mg, 1,06 mmol) en etanol (50 ml), se añadió paladio (10% sobre carbono activado, 55 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó en balón de atmósfera de H₂ durante 16 horas. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró proporcionando el producto deseado sin purificación adicional (280 mg, 75%). CL/EM: m/z 354,0 (M+H), 1,42 min.

(27) 5-bromo-1H-indol-7-carboxamida



A una solución de ácido 5-bromo-1H-indol-7-carboxílico (10,0 g, 42 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a temperatura ambiente, se añadió EDC (9,66 g, 50,4 mmol), HOBT (6,81 g, 50,4 mmol) y NH₃ (2,0 M en MeOH, 84 ml, 168 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto en bruto (10 g, 98%). Este producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM: m/z 240,0 (M+H), 1,95 min.

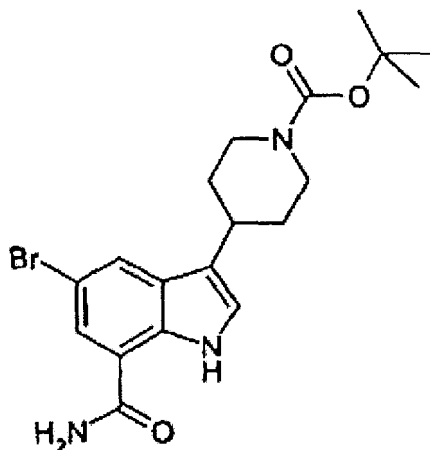
(28) 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1H-indol-3-il]-3,6-dihidro-1(2H)-piridincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



ES 2 317 184 T3

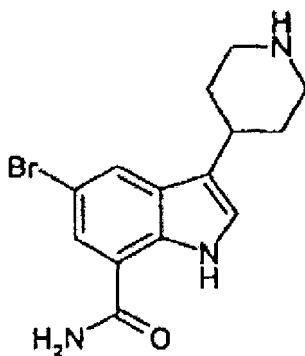
A una solución de 5-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (10 g, 41,84 mmol) en metanol (5 ml), se añadieron 4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (684 mg, 3,42 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en THF, 13,7 ml, 6,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Todo el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) proporcionando el producto deseado (7,4 g, 43%). CL/EM: m/z 420,0 (M+H), 2,35 min.

(29) 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indol-3-il]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (7,41 g, 17,64 mmol) en etanol (600 ml), se añadió óxido de platino (200 mg, 5%). La mezcla de reacción se hidrogenó en balón de atmósfera de H₂ durante 16 horas. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1:4 a 2:1 v/v) proporcionando el producto deseado (3,6 g, 48%). CL-EM: m/z 422,0 (M+H), 2,25 min.

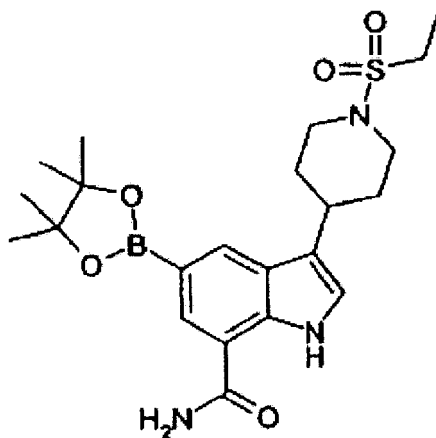
(30) 5-bromo-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida



A una solución de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,56 g, 3,7 mmol) en metanol (10 ml), se añadió HCl en dioxano (4 M, 35,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se fraccionó entre acetato de etilo (50 ml) y 5% de NaOH acuoso (50 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto deseado (685 mg, 58%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: m/z 322,0 (M+H), 1,45 min.

ES 2 317 184 T3

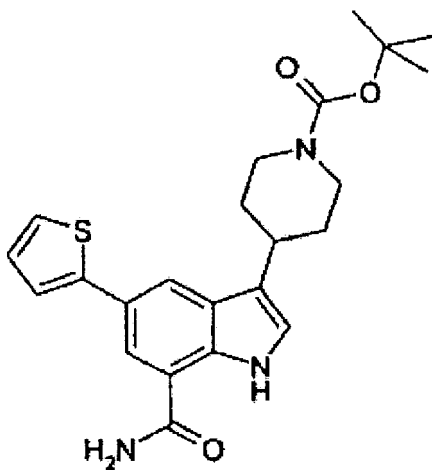
(31) 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-7-carboxamida



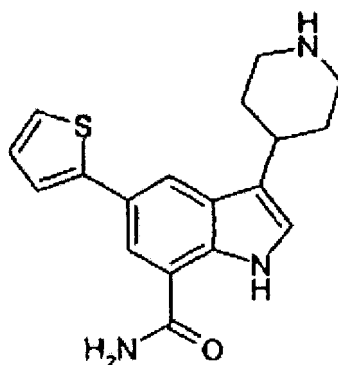
A 5-bromo-3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol) en tolueno (4 ml), se añadieron bis (pinacolato)diboro (67,5 mg, 26,4 mmol) PdCl₂(dppf) (2 mg, 0,0024 mmol) y acetato de potasio (47 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó en un microondas Smith Synthesizer a 160°C durante 45 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se fraccionó entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando un producto en bruto (170 mg). Este producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL/EM: m/z 462,0 (M+H), 2,2 min.

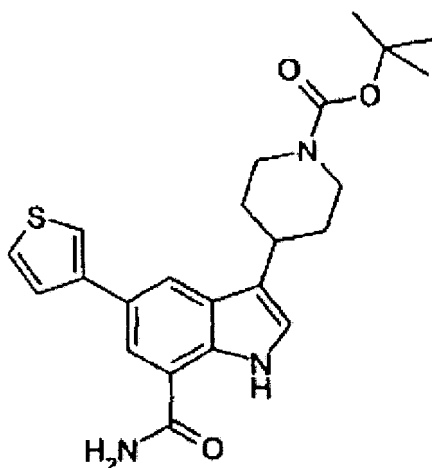
(32) 4-[7-(aminocarbonil)-5-(2-tienil)-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



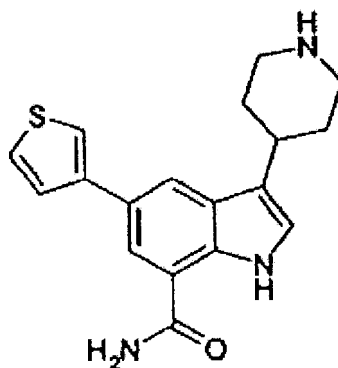
A una solución de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (95 mg, 0,23 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml), se añadió ácido 2-tienilborónico (115,2 mg, 0,92 mmol), Pd(PPh₃)₄ (26,6 mg, 10%) y carbonato potásico (254 mg, 1,84 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó en un microondas Smith Synthesizer a 150°C durante 20 min. Todo el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) proporcionando el producto deseado (90 mg, 95%). CL/EM: m/z 426,0 (M+H), 2,47 min.

(33) 3-(4-piperidinil)-5-(2-tienil)-1*H*-indol-7-carboxamida

A una solución de 4-[7-(aminocarbonil)-5-(2-tienil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (90 mg, 0,22 mmol) en MeOH (3 ml), se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 2,06 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tiempo después del cual el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se fraccionó entre acetato de etilo (10 ml) y 10% de hidróxido sódico (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando un producto en bruto (53 mg, 77%). Esto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM: m/z 326,0 (M+H), 1,49 min.

(34) 4-[7-(aminocarbonil)-5-(3-tienil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

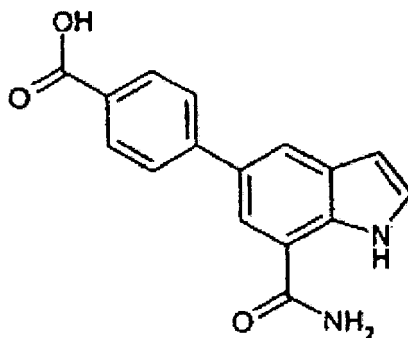
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del intermedio 32. Así, 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (500 mg, 1,18 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml), ácido 3-tienilborónico (606 mg, 4,72 mmol), Pd(PPh₃)₄ (136 mg, 10%) y carbonato potásico (651 mg, 4,72 mmol) en dioxano (3,0 ml) y agua (1,0 ml) se hicieron reaccionar formando el producto deseado que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) proporcionando el producto deseado (460 mg, 92%). CL/EM: m/z 426,0 (M+H), 2,45 min.

(35) 3-(4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indol-7-carboxamida

ES 2 317 184 T3

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del intermedio 33. Así, se hizo reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-(3-tienil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (460 mg, 1,08 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 10 ml) en MeOH (5 ml) formando el producto deseado sin purificación adicional (260 mg, 74%). CL/EM: m/z 326,0 (M+H), 1,60 min.

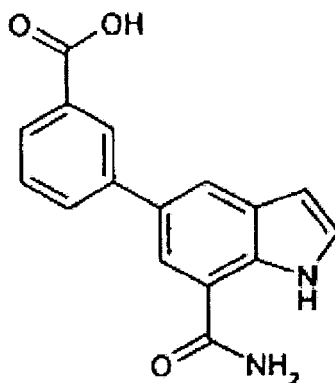
(36) ácido 4-[7-(aminocarbonil)-1*H*-indol-5-il]benzoico



5-Bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (2,005 g, 8,39 mmol), ácido 4-carboxifenilborónico (4,200 g, 25,3 mmol) y fosfato potásico (3,561 g, 16,78 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) y agua (40 ml) se trataron con una solución de complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio (II) dinobornilfosfina (0,236 g, 0,420 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla fría se fraccionó entre acetato de etilo (2x80 ml), agua (150 ml) y salmuera (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró a vacío proporcionando el material en bruto (3,89 g). Se añadió metanol (25 ml) y un sólido se eliminó por filtración (1,127 g). Este sólido se trituroó en acetonitrilo (20 ml) y el sólido se eliminó por filtración proporcionando el compuesto del título (0,994 g, 47%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,80 (v.brs, 1 H) 11,20 (br.s, 1 H) 8,28(br.s, 1 H) 8,13 (br.s, 1 H) 8,09 (br.s, 1 H) 8,02 (1/2AA'BB', 2 H) 7,92 (1/2AA'BB', 2 H) 7,45 (br.s, 1 H) 7,38 (t, 1 H) 6,56(t, 1 H) LCMS m/z 281 (M+1)⁺, Tr. 2,91 min.

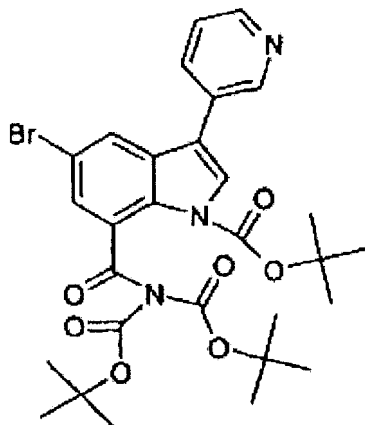
(37) ácido 3-[7-(aminocarbonil)-1*H*-indol-5-il]benzoico



5-Bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (2,001 g, 8,36 mmol), ácido 3-carboxifenil borónico (4,171 g, 25,0 mmol) y fosfato potásico (3,595 g, 17,0 mmol) en 1,4-dioxano (32 ml) y agua (40 ml) se trataron con una solución de complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilpaladio (II) y dinobornilfosfina (0,234 g, 0,418 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 21 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla fría se fraccionó entre acetato de etilo (2 x 80 ml), agua (150 ml), salmuera (10 ml) y diclorometano (70 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró a vacío proporcionando el material en bruto (2,219 g). Este sólido se trituroó en acetonitrilo y el sólido se eliminó por filtración proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rosa claro (0,774 g, 33%).

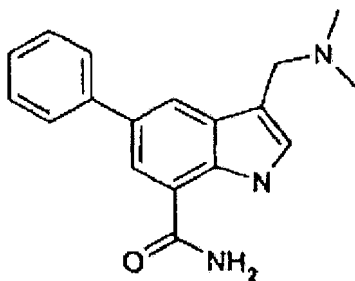
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,05 (v.brs, 1 H) 11,17 (br.s, 1 H) 8,32(br.s + t, 2 H) 8,06,8,05 (2 x br.s, 2 H) 8,02 (dt, 1 H) 7,90 (dt, 1 H) 7,60 (t, 1 H) 7,42 (br.s, 1 H) 7,38 (t, 1 H) 6,56(dd,1 H) LCMS m/z 281 (M+1)⁺, Tr. 2,87 min.

(38) 7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)carbonil]-5-bromo-3-(3-piridinil)-1*H*-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



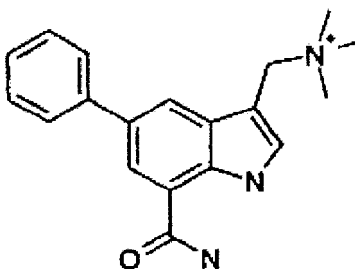
Una solución de 7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)carbonil]-5-bromo-3-yodo-1*H*-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (200,8 mg, 0,300 mmol), ácido 3-piridimborónico (39,7 mg, 2,31 mmol, 1 eq), carbonato potásico (65,8 mg, 0,40 mmol, 1,2 eq) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (25,8 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq) disuelto en dimetilformamida (2 ml) se calentó a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla resultante se fraccionó entre agua (20 ml), salmuera (5 ml) y acetato de etilo (2x10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite oscuro que se purificó en un cartucho de sílice de 10 g eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo, 0-20%, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (70,4 mg). CL/EM m/z 618,20, Tr: 3,81 min.

(39) 3-[(Dimetilamino)metil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



Una mezcla de formaldehído (82 ml, 11,01 mmol, 1,3 eq) dimetilamina (1551 ml, 11,01 mmol, 1,3 eq) y ácido acético (55 ml) se enfrió a 0°C durante 25 min. Después se añadió 5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (2,001 g, 8,47 mmol) a la mezcla y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se llevó a pH>12 con NaOH 2 N y el producto se extrajo en acetato de etilo (2x300 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad. Después se añadió diclorometano al residuo y el precipitado blanco resultante se filtró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (843,2 mg). CL/EM m/z = 294,3, T.r. = 2,12 min.

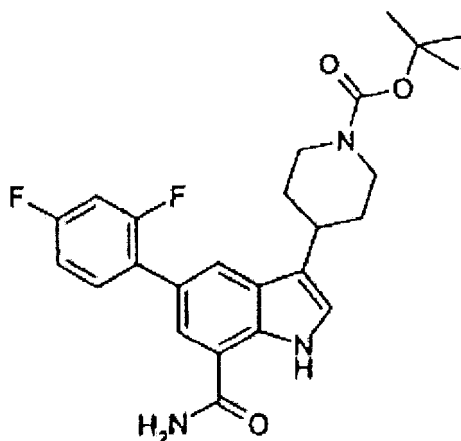
(40) Yoduro de 7-[(aminocarbonil)-5-fenil-1*H*-indol-3-il]-*N,N,N*-trimetil-metanaminio



ES 2 317 184 T3

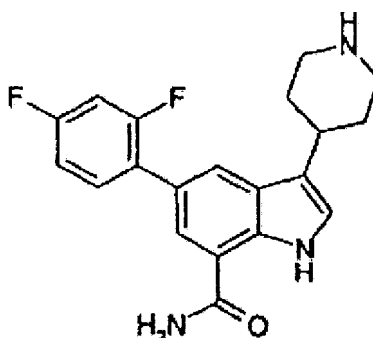
Una solución de [(dimetilamino)metil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (821 mg, 2,77 mmol) en etanol absoluto (10 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió yodometano (690 ml, 11,08 mmol, 4 eq) y la mezcla de reacción se dejó agitando a 0°C durante 2 horas. La mezcla después se dejó agitar a temperatura ambiente durante otra hora más. La CL/EM mostró la presencia de producto como componente principal y la sal cuaternaria simétrica también presente. La mezcla resultante se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (1,24 g). CL/EM m/z = 308,3, T.r. = 2,20 min.

(41) 4-[7-(aminocarbonil)-5-(2,4-difluorofenil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Siguiendo el procedimiento general para el intermedio 32, se hicieron reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,24 mmol), ácido(2,4-difluorofenil)borónico (152 mg, 0,98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) y carbonato potásico (265 mg, 1,92 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) formando el producto deseado que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) proporcionando el producto deseado (104 mg, 97%). CL-EM: m/z 456,2, 2,48 min.

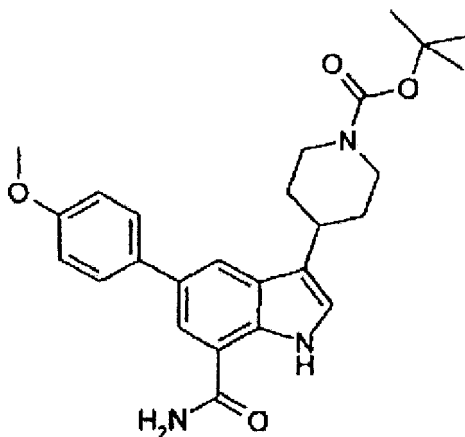
(42) 5-(2,4-difluorofenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general para el intermedio 33, se hizo reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-(2,4-difluorofenil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (104 mg, 0,23 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 2,25 ml) en metanol (5 ml) formando el producto deseado y se usó sin purificación adicional (54,4 mg, 66%). CL-EM: 356,4, 1,49 min.

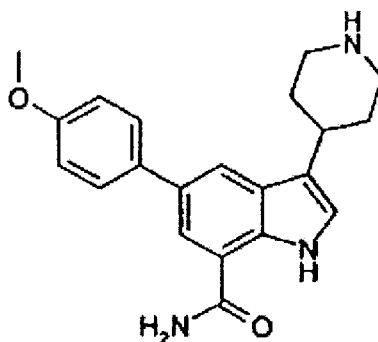
ES 2 317 184 T3

(43) 4-[7-(aminocarbonil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



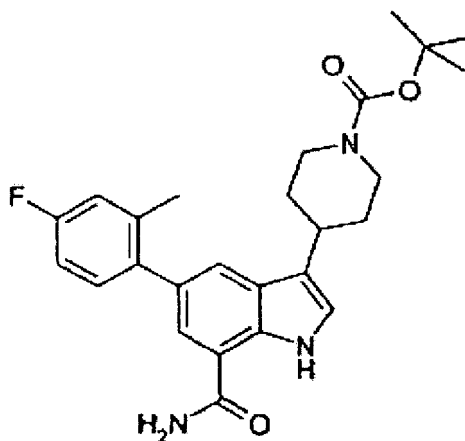
Siguiendo el procedimiento general para el intermedio 32, se hicieron reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,24 mmol), ácido(4-metoxifenil)borónico (148 mg, 0,98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) y carbonato potásico (265 mg, 1,92 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) formando el producto deseado que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) proporcionando el producto deseado (68 mg, 64%). CL-EM: m/z 450,2, 2,42 min.

(44) 5-(4-metoxifenil)-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general para el intermedio 33, se hizo reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (68 mg, 0,15 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 1,47 ml) en metanol (5 ml) formando el producto deseado y se usó sin purificación adicional (28 mg, 52,8%). CL-EM: 350,2, 1,52 min.

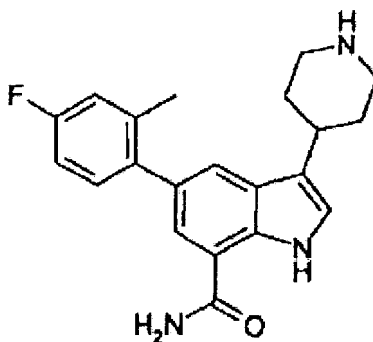
(45) 4-[7-(aminocarbonil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



ES 2 317 184 T3

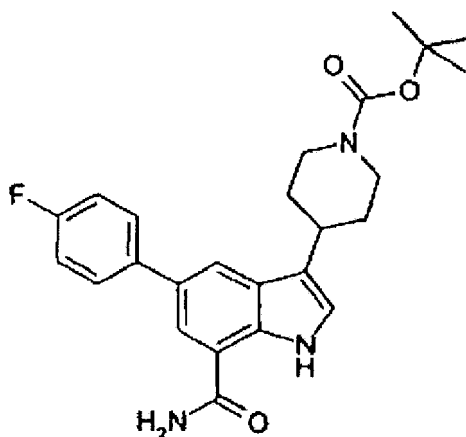
Seguendo el procedimiento general para el intermedio 32, se hicieron reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,24 mmol), ácido(4-fluoro-2-metilfenil)borónico (148 mg, 0,98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) y carbonato potásico (265 mg, 1,92 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) formando el producto deseado que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) proporcionando el producto deseado (100 mg, 95%). CL-EM: m/z 452,2, 2,57 min.

(46) 5-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida



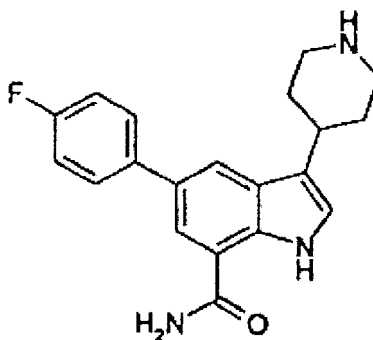
Seguendo el procedimiento general para el intermedio 33, se hizo reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,28 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 2,17 ml) en metanol (5 ml) formando el producto deseado y se usó sin purificación adicional (54,8 mg, 70%). CL-EM: 351,8, 1,47 min.

(47) 4-[7-(aminocarbonil)-5-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Seguendo el procedimiento general para el intermedio 32, se hicieron reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,24 mmol), ácido(4-fluorofenil)borónico (134 mg, 0,98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) y carbonato potásico (265 mg, 1,92 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) formando el producto deseado que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) proporcionando el producto deseado (92,8mg, 90%). CL-EM: m/z 449,4, 2,92 min.

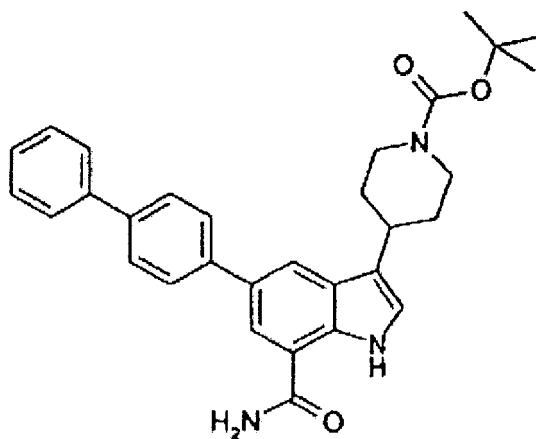
(48) 5-(4-fluorofenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

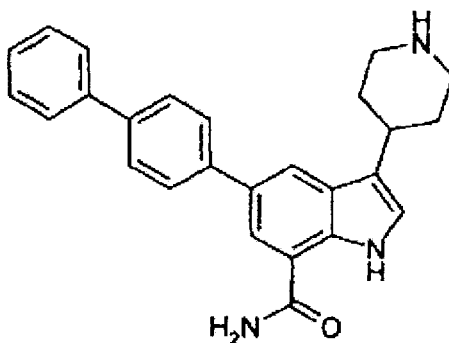
Seguendo el procedimiento general para el intermedio 33, se hizo reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (92,8 mg, 0,21 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 2,1 ml) en metanol (5 ml) formando el producto deseado y se usó sin purificación adicional (55,9 mg, 78%). CL-EM: 338,6, 1,53 min.

(49) 4-[7-(aminocarbonil)-5-(4-bifenilil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Seguendo el procedimiento general para el intermedio 32, se hicieron reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,24 mmol), ácido(4-bifenilil)borónico (190 mg, 0,98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) y carbonato potásico (265 mg, 1,92 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) formando el producto deseado que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) proporcionando el producto deseado (78,3mg, 67%). CL-EM: m/z 496,4, 2,88 min.

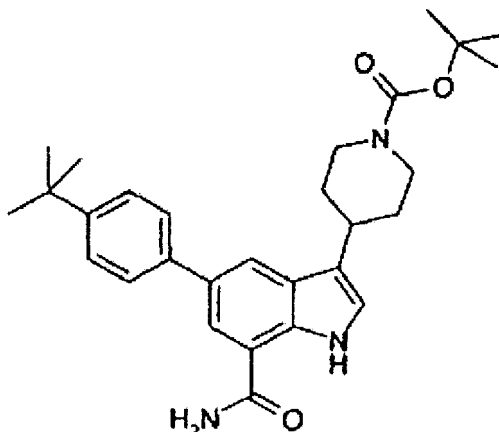
(50) 5-(4-bifenilil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida



Seguendo el procedimiento general para el intermedio 33, se hizo reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-(4-bifenilil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (78,3 mg, 0,16 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 2,01 ml) en metanol (5 ml) formando el producto deseado y se usó sin purificación adicional (49 mg, 78,4%). CL-EM: 396,4, 1,78 min.

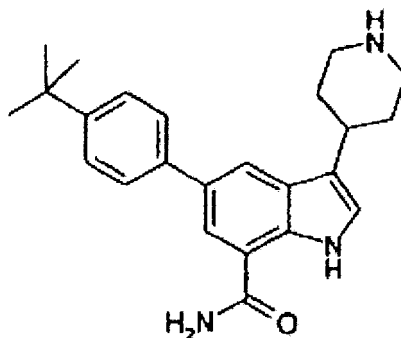
ES 2 317 184 T3

(51) 4-[7-(aminocarbonil)-5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



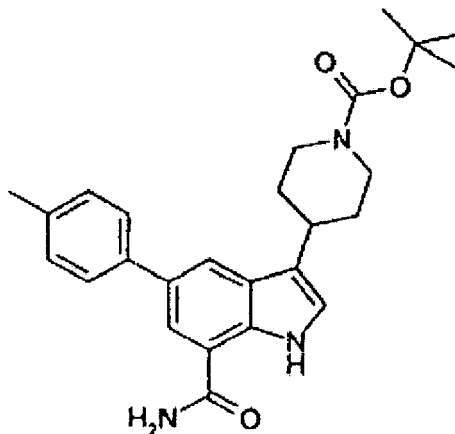
Seguendo el procedimiento general para el intermedio 32, se hicieron reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,24 mmol), ácido[4-(1,1-dimetiletil)fenil]borónico (170,9 mg, 0,98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) y carbonato potásico (265 mg, 1,92 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) formando el producto deseado que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) proporcionando el producto deseado (105 mg, 94%). CL-EM: m/z 476,2, 2,87 min.

(52) 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida



Seguendo el procedimiento general para el intermedio 33, 4-[7-(aminocarbonil)-5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (105 mg, 0,22 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 2,27 ml) en metanol (5 ml) se hizo reaccionar formando el producto deseado y se usó sin purificación adicional (41,7 mg, 50%). CL-EM: 376,2, 1,81 min.

(53) 4-[7-(aminocarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

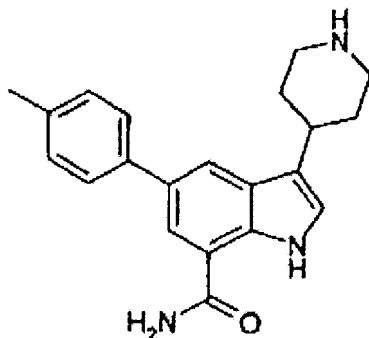


Seguendo el procedimiento general para el intermedio 32, se hicieron reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1H-indol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,24 mmol), ácido(4-fenil)borónico (130 mg, 0,98

ES 2 317 184 T3

mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28 mg, 10%) y carbonato potásico (265 mg, 1,92 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) formando el producto deseado que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) proporcionando el producto deseado (85 mg, 84%). CL-EM: m/z 434,2, 2,62 min.

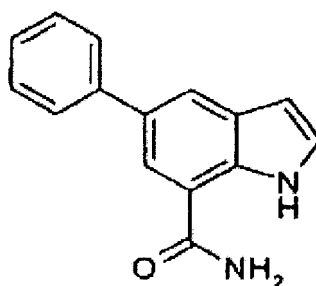
(54) 5-(4-metilfenil)-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general para el intermedio 33, se hizo reaccionar 4-[7-(aminocarbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidincarbonilato de 1,1-dimetiletilo (85 mg, 0,19 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 2,0 ml) en metanol (5 ml) formando el producto deseado sin purificación adicional (32 mg, 49%). CL-EM: 334,4, 1,40 min.

Ejemplos

(1) 5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



Procedimiento general A

7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)carbonil]-5-bromo-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (50 mg, 92 μmol), ácido fenilborónico (23 mg, 0,18 mmol), carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol) y 1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (4 mg, 4,9 μmol) se combinaron en dimetilformamida (1 ml) y se calentó a 80°C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla después se preadsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un sistema de elución de acetato de etilo/ciclohexano en un aparato ISCO sq16x. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío, se volvieron a disolver en etanol (2 ml) y se añadieron 15 μl de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calentó en un microondas Smith synthesizer durante 5 minutos a 150°C después el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rosa (12 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,54 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,32 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H) 7,37 (t, $J=2,6$ Hz, 1 H) 7,41 (bs, 1 H) 7,47 (t, $J=7,7$ Hz, 2 H) 7,78 (d, $J=7,5$ Hz, 2 H) 8,01 (s, 2 H) 8,24 (bs, 1 H) 11,13 (bs, 1 H) EM m/z 237 (M+1)⁺ tiempo de retención 3,12 min.

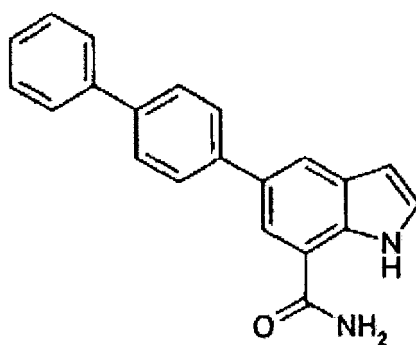
Preparación a mayor escala de 5-fenil-1H-indol-7-carboxamida

7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)carbonil]-5-bromo-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,95 g, 9,18 mmol), ácido fenilborónico (3,36 g, 27,5 mmol), carbonato potásico (5,07 g, 36,7 mmol) y 1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (0,49 g, 0,6 mmol) se combinaron en dimetilformamida (70 ml) y se calentó a 80°C durante 17 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron más porciones de ácido fenilborónico (1,12 g, 9,17 mmol), carbonato potásico (1,27 g, 9,18 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (0,25 g, 0,3

mmol), y se continuó calentando durante otras 21 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y de preadsorber sobre sílice, la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un sistema de elución de acetato de etilo/ciclohexano en un aparato ISCO sq16x proporcionó 7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino) carbonil]-5-fenil-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,86 g, 5,33 mmol) y 7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino) carbonil]-5-fenil-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,05 g, 4,70 mmol).

7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)carbonil]-5-fenil-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,05 g, 4,70 mmol) se disolvió en etanol (30 ml) y se dispensó por igual en diez viales de microondas, añadiendo de ácido clorhídrico concentrado (20 μ l) a cada tubo. Después de sellar los tubos, cada uno se calentó en un microondas Smith synthesizer durante 5 minutos a 150°C. El material combinado se preadsorbió sobre sílice a vacío. La purificación por cromatografía en sílice usando un sistema en gradiente de acetato de etilo/ciclohexano en un aparato ISCO sq16x proporcionó el compuesto del título (333 mg) en forma de un sólido amarillo.

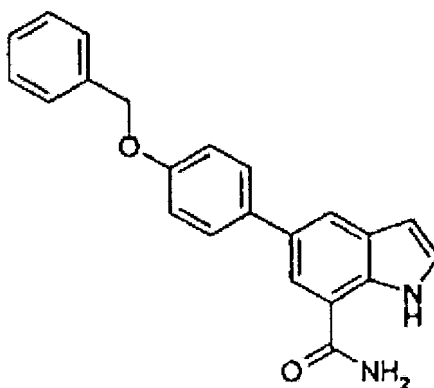
(2) 5-(4-bifenilil)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (24 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 37 mg (0,18 mmol) de ácido 4-bifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,55 (t, $J=2,3$ Hz, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,44 (bs, 1 H) 7,49 (t, $J=7,7$ Hz, 2H) 7,7-7,8 (m, 4H) 7,9 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 8,09 (s, 2 H) 8,28 (bs, 1 H) 11,16 (bs, 1 H) EM m/z 311 (M-1) tiempo de retención 3,70 min.

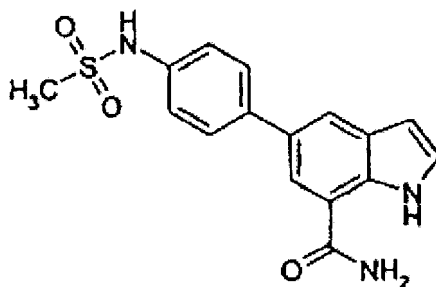
(3) 5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (12 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 42 mg (0,18 mmol) de ácido{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}borónico en lugar de ácido fenilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5,17 (s, 2 H) 6,50 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H) 7,34-7,43 (m, 5 H) 7,48 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H) 7,71 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H) 7,96 (d, $J=3$ Hz, 2 H) 8,21 (bs, 1 H) 11,08 (bs, 1 H) EM m/z 343 (M+1) $^+$ tiempo de retención 3,57 min.

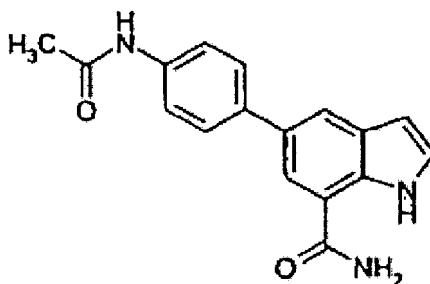
(4) 5-[4-[(metilsulfonyl)amino]fenil]-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (14 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 40 mg (0,18 mmol) de ácido{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}borónico en lugar de ácido fenilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,01 (s, 3 H) 6,52 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H) 7,36 (t, $J=2,7$ Hz, 1 H) 7,41 (bs, 1 H) 7,75 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H) 7,98 (s, 2 H) 8,22 (bs, 1 H) 9,76 (s, 1 H) 11,12 (bs, 1 H) EM m/z 328 (M-1) tiempo de retención 2,70 min.

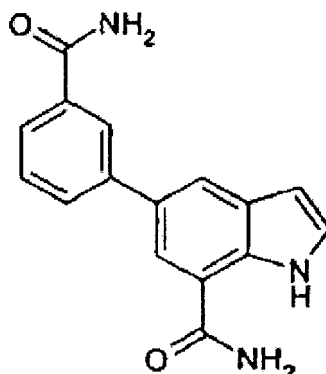
(5) 5-[4-(acetilamino)fenil]-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (8,2 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 33 mg (0,18 mmol) de ácido[4-(acetilamino)fenil]borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto se purificó adicionalmente triturando con agua, se aisló por filtración y se secó en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,07 (s, 3 H) 6,51 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,35 (t, $J=2,7$ Hz, 1 H) 7,4 (bs, 1 H) 7,66 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 7,71 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 7,98 (s, 2 H) 8,22 (bs, 1 H) 9,99 (s, 1 H) 11,10 (s, 1 H) EM m/z 294 (M+1) $^+$ tiempo de retención 2,63 min.

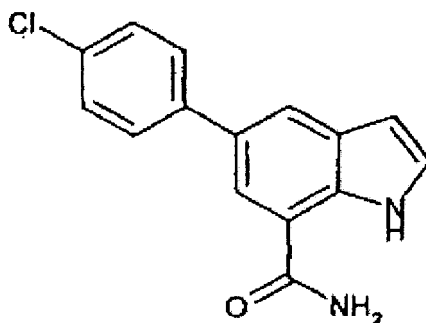
(6) 5-[3-(aminocarbonil)fenil]-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (7,9 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 31 mg (0,18 mmol) de ácido[3-(aminocarbonil)fenil]borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto se purificó adicionalmente triturando con agua, se aisló por filtración y se secó en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,56 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,44 (bs, 2 H) 7,54 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 7,93 (d, $J=7,5$, 1 H) 8,05 (bs, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,25 (bs, 2 H) 11,17 (bs, 1 H). MS m/z 278 (M-1) tiempo de retención 2,53 min.

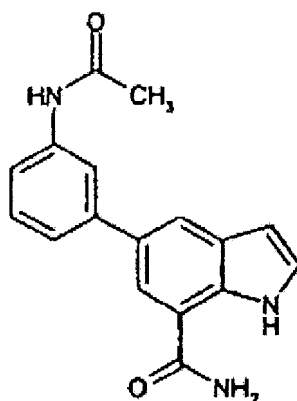
(7) 5-(4-clorofenil)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (4,5 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 29 mg (0,18 mmol) de ácido(4-clorofenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,54 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,37 (t, $J=2,6$ Hz, 1 H) 7,43 (bs, 1 H) 7,52 (d, $J=8,5$ Hz, 2H) 7,81 (d, $J=8,53$ Hz, 2H) 8,02 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,25 (bs, 1H) 11,16 (bs, 1H). MS m/z 269 (M-1) tiempo de retención 3,40 min.

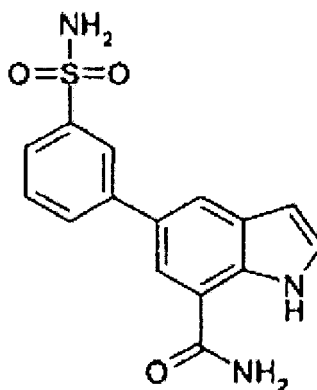
(8) 5-[3-(acetilamino)fenil]-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (7,3 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 33 mg (0,18 mmol) de ácido[3-(acetilamino)fenil]borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto se purificó adicionalmente triturando con agua, se aisló por filtración y se secó en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,07 (s, 3 H) 6,55 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,36-7,44 (m, 4 H) 7,56 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,23 (bs, 1 H) 10,0 (s, 1 H) 11,14 (bs, 1 H) EM m/z 292 (M-1) tiempo de retención 2,66 min.

(9) 5-[3-(aminosulfonil)fenil]-1H-indol-7-carboxamida

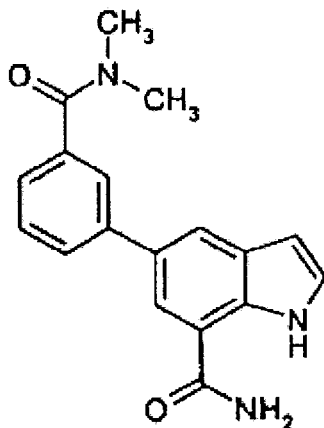


ES 2 317 184 T3

El compuesto del título (6,4 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 53 mg (0,18 mmol) de ácido[3-(aminosulfonil)fenil]borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto se purificó adicionalmente triturando con agua, se aisló por filtración y se secó en una pistola de vacío.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,58 (t, $J=2,5$ Hz, 1 H) 7,40 (m, 3 H) 7,47 (bs, 1H) 7,66 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26 (bs, 1 H) 11,21 (s, 1 H) EM m/z 333 (M+18) $^+$ tiempo de retención 2,55 min.

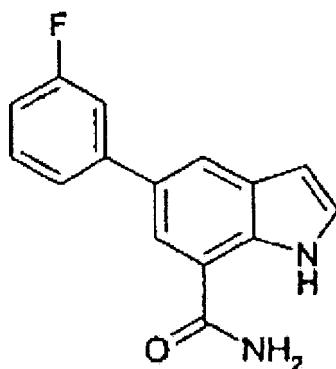
10 (10) 5-{3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (6 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 36 mg (0,18 mmol) de ácido{3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}borónico en lugar de ácido fenilborónico.

35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,97 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 6,64 (t, $J=2,5$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,37 (t, $J=7,6$, 1 H) 7,4 (bs, 1 H) 7,52 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 7,85 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,29 (bs, 1 H) 11,16 (s, 1 H) EM m/z 308 (M+1) $^+$ tiempo de retención 2,6 min.

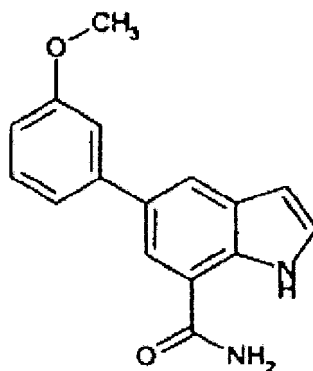
40 (11) 5-(3-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (7,8 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 26 mg (0,18 mmol) (3-fluorofenil) de ácido borónico en lugar de ácido fenilborónico.

65 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,54 (t, $J=2,5$ Hz, 1 H) 7,14 (td, $J=2,1, 8,3$ Hz, 1 H) 7,38 (t, $J=2,76$, 1 H) 7,44 (bs, 1 H) 7,50 (q, $J=7,4$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=8,3$, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,26 (bs, 1 H) 11,18 (s, 1 H) EM m/z 255 (M+1) $^+$ tiempo de retención 3,15 min.

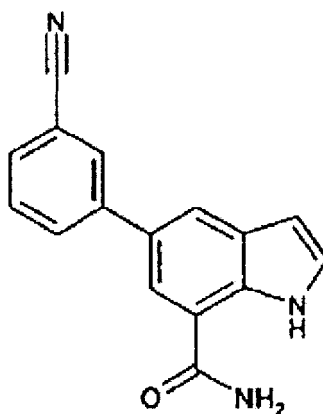
(12) 5-[3-(metiloxi)fenil]-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (2,2 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 28 mg (0,18 mmol) de ácido(3-metiloxi)fenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un cartucho de extracción en fase sólida de sílice, se concentró a vacío, se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ ppm 3,85 (s, 3 H) 6,53 (t, $J=2,5$ Hz, 1 H) 6,9 (dt, $J=2,1$, 7,3 Hz, 1 H) 7,32-7,37 (m, 4 H) 7,42 (bs, 1 H) 8,0 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,26 (bs, 1H) 11,13 (s, 1H) EM tiempo de retención 3,09 min.

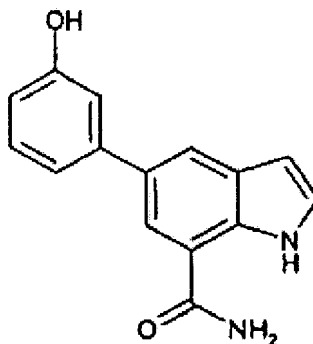
(13) 5-(3-cianofenil)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (0,9 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 27 mg (0,18 mmol) de ácido(3-cianofenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto se purificó adicionalmente triturando con agua, se aisló por filtración y se secó en una pistola de vacío.

EM m/z 260 (M-1) tiempo de retención 3,05 min.

(14) 5-(3-hidroxifenil)-1H-indol-7-carboxamida

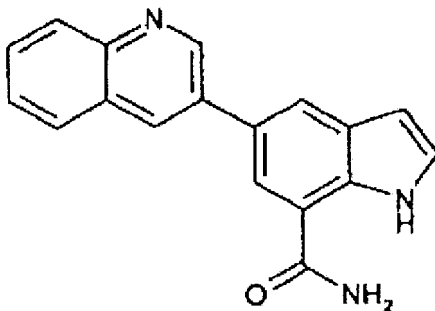


ES 2 317 184 T3

El compuesto del título (6 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 26 mg (0,18 mmol) de ácido(3-hidroxifenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,53 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 6,73(dd, $J=1,5$, 7,8 Hz, 1H) 7,13 (s, 1H) 7,17 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,25 (t, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,35 (t, $J=2,8$ Hz, 1H) 7,38 (bs, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 8,24 (bs, 1H) 9,43 (s, 1H) 11,11 (s, 1H) EM m/z 251 (M-1) tiempo de retención 2,28 min.

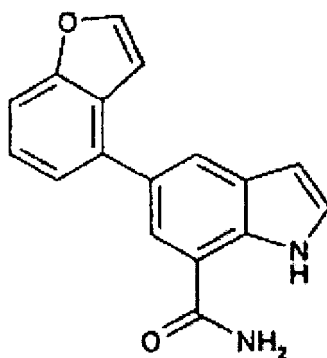
(15) 5-(3-quinolinil)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (3,6 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 32 mg (0,18 mmol) de ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y el compuesto del título se aisló por filtración y se secó en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,63 (t, $J=2,5$ Hz, 1H) 7,45 (t, $J=2,7$ Hz, 1H) 7,59 (bs, 1H) 7,85 (t, $J=7,5$, 1H) 7,98 (t, $J=7,5$, 1H) 8,25 (t, $J=8,3$, 2H) 8,33 (s, 1H) 8,35 (bs, 1H) 8,39 (s, 1H) 9,25 (s, 1H) 9,68 (s, 1H) 11,34 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 288 tiempo de retención 2,90 min.

(16) 5-(1-benzofuran-4-il)-1H-indol-7-carboxamida

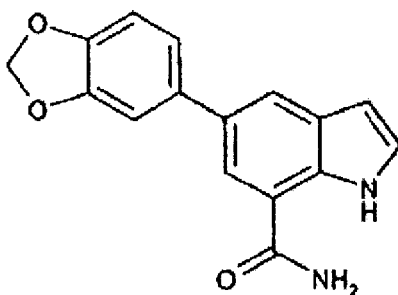


El compuesto del título (7,4 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 45 mg (0,18 mmol) de ácido 1-benzofuran-4-ilborónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,58 (t, $J=2,3$ Hz, 1H) 7,11 (d, $J=1,3$ Hz, 1H) 7,4-7,47 (m, 4H) 7,58 (d, $J=7,8$, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,99 (s, 1H) 8,07 (d, $J=2,3$, 1H) 8,19 (bs, 1H) 11,19 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 277 tiempo de retención 3,28 min.

ES 2 317 184 T3

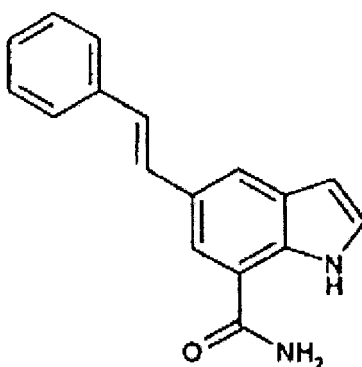
(17) 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (9,1 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 31 mg (0,18 mmol) de ácido 1,3-benzodioxol-5-ilborónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,06 (s, 2H) 6,50 (t, $J=2,4$ Hz; 1H) 7,00 (d, $J=8,0$ Hz, 1H) 7,26 (dd, $J=1,5, 8,2$ Hz, 1H) 7,35 (t, $J=2,7$, 1H) 7,38 (d, $J=1,5$, 1H) 7,39 (bs, 1 H) 7,94 (s, 2H) 8,22 (bs, 1H) 11,09 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 281 tiempo de retención 3,14 min.

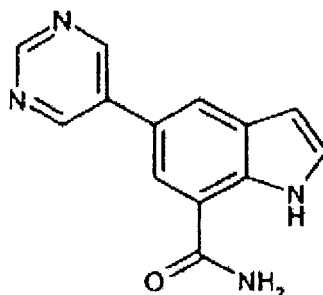
(18) 5-[(E)-2-feniletetil]-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (2,6 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 27 mg (0,18 mmol) de ácido[(E)-2-feniletetil]borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,49 (t, $J=2,4$ Hz, 1H) 7,25 (t, $J=7,4$ Hz, 1H) 7,3 (d, $J=9,0$ Hz, 2H) 7,34 (t, $J=2,8$ Hz, 1H) 7,39 (t, $J=7,7$, 2H) 7,45 (bs, 1H) 7,58 (d, $J=7,5$, 2H) 7,88 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,18 (bs, 1H) 11,14 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 263 tiempo de retención 3,45 min.

(19) 5-(5-pirimidinil)-1H-indol-7-carboxamida

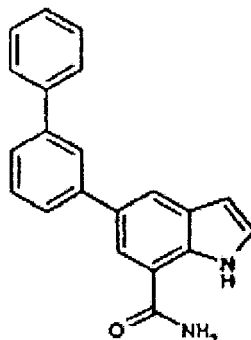


ES 2 317 184 T3

El compuesto del título (2,5 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 23 mg (0,18 mmol) de ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,58 (t, $J=2,4$ Hz, 1H) 7,42 (t, $J=2,8$ Hz, 1H) 7,51 (bs, 1H) 8,13 (s, 1H) 8,22 (s, 1H) 8,24 (bs, 1H) 9,15 (s, 1H) 9,25 (s, 2H) 11,28 (bs, 1 H) EM (M+1)⁺ 239 tiempo de retención 2,35 min.

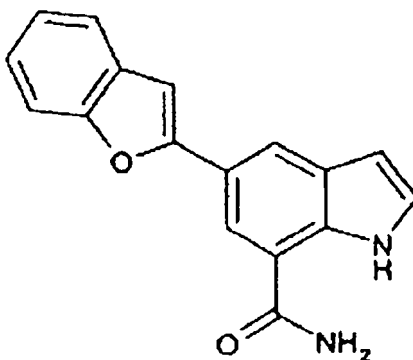
(20) 5-(3-bifenilil-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (1,4 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 37 mg (0,18 mmol) de ácido 3-bifenililborónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

EM (M+1)⁺ 313 tiempo de retención 3,61 min.

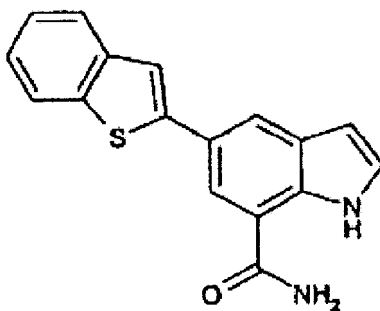
(21) 5-(1-benzofuran-2-il)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (8,7 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 30 mg (0,18 mmol) de ácido 1-benzofuran-2-ilborónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,60 (t, $J=2,3$ Hz, 1H) 7,27 (m, 2 H) 7,35 (s, 1H) 7,4 (t, $J=2,7$, 1H) 7,52 (bs, 1H) 7,62 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,66 (d, $J=7$ Hz, 1H) 8,29 (s, 3 H) 11,29 (s, 1H) EM (M+1)⁺ 277 tiempo de retención 3,56 min.

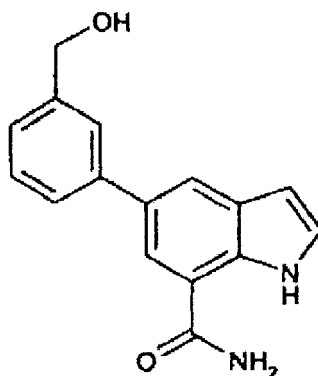
(22) 5-(1-benzotien-2-il)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (13,6 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 33 mg (0,18 mmol) de ácido 1-benzotien-2-ilborónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,58 (t, $J=2,3$ Hz, 1 H) 7,3-7,4 (m, 3 H) 7,51 (bs, 1 H) 7,83 (s, 1H) 7,86 (s, 1H) 7,97 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 8,07 (s, 1H) 8,19 (s, 1H) 8,31 (bs, 1 H) 11,26 (s, 1H) EM ($\text{M}+1$) $^+$ 293 tiempo de retención 3,62 min.

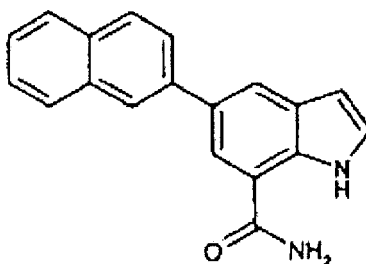
(23) 5-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (4,8 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 28 mg (0,18 mmol) de ácido[3-(hidroximetil)fenil]borónico en lugar de ácido fenilborónico. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un cartucho de extracción en fase sólida de sílice, se concentró a vacío, se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4,59 (d, $J=5,5$, 2 H) 5,23 (t, $J=5,8$, 1 H) 6,54 (t, $J=2,4$ Hz, 1H) 7,28 (d, $J=7,5$ Hz, 1H) 7,36 (t, $J=2,8$, 1H) 7,42 (t, $J=7,7$, 2H) 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H) 7,71 (s, 1H) 8,00 (s, 2H) 8,25 (bs, 1H) 11,13 (s, 1H) EM ($\text{M}+1$) $^+$ 267 tiempo de retención 2,74 min.

(24) 5-(2-naftalenil)-1H-indol-7-carboxamida

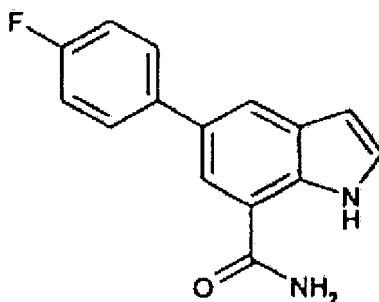


ES 2 317 184 T3

El compuesto del título (4,3 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 32 mg (0,18 mmol) de ácido 2-naftalenilborónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,58 (t, $J=2,4$, 1H) 7,39 (t, $J=2,7$, 1H) 7,47-7,56 (m, 3H) 7,94 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,98 (d, $J=7,8$, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,19 (d, $J=2,5$, 1H) 8,31 (bs, 1H) 11,18 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 287 tiempo de retención 3,58 min.

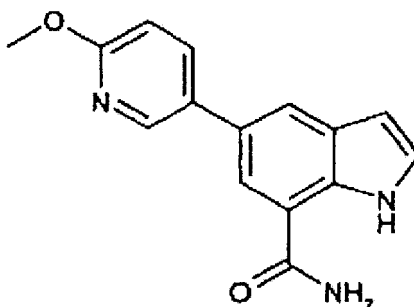
(25) 5-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (4,1 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 26 mg (0,18 mmol) de ácido(4-fluorofenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,53 (s, 1H) 7,30 (t, $J=8,7$, 2H) 7,37 (s, 1H) 7,42 (bs, 1H) 7,81 (dd, $J=8,1$, 5,6 Hz, 2H) 7,99 (d, $J=2,3$, 2H) 8,24 (bs, 1H) 11,14 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 296 tiempo de retención 3,24 min.

(26) 5-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indol-7-carboxamida

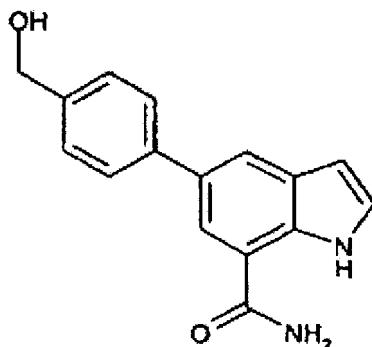


El compuesto del título (4,9 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 28 mg (0,18 mmol) de ácido[6-(metiloxi)-3-piridinil]borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,90 (s, 3H) 6,53 (t, $J=2,4$ Hz, 1H) 6,93 (d, $J=8,5$ Hz, 1H) 7,37(t, $J=2,7$ Hz, 1H) 7,44 (bs, 1H) 7,99 (s, 1H) 8,0 (s, 1H) 8,11 (dd, $J=8,5$, 2,5 Hz, 1H) 8,21 (bs, 1H) 8,57 (d, $J=2,5$ Hz, 1H) 11,15 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 268 tiempo de retención 2,90 min.

ES 2 317 184 T3

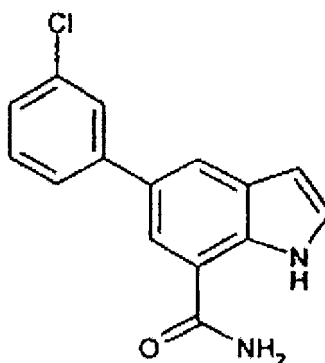
(27) 5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (3,3 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 28 mg (0,18 mmol) de ácido[4-(hidroximetil)fenil]borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4,55 (d, $J=5,8$ Hz, 2H) 5,19 (t, $J=5,8$ Hz, 1H) 6,53 (t, $J=2,4$ Hz, 1H) 7,36 (t, $J=2,8$ Hz, 1H) 7,4 (d, $J=8,0$ Hz, 2H) 7,74 (d, $J=8,3$ Hz, 2H) 8,01 (s, 2H) 8,24 (bs, 1H) 11,12 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 267 tiempo de retención 2,70 min.

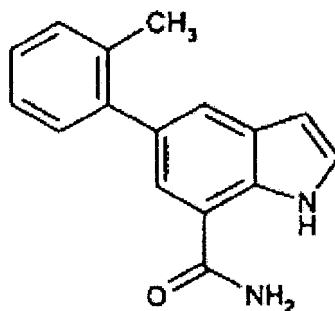
(28) 5-(3-clorofenil)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (5,8 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 29 mg (0,18 mmol) de ácido(3-clorofenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,55 (t, $J=2,5$ Hz, 1H) 7,38 (m, 2H) 7,45 (bs, 1H) 7,49 (t, $J=7,9$ Hz, 1H) 7,76 (d, $J=7,8$ Hz, 2H) 7,88 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 8,28 (bs, 1H) 11,19 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 271 tiempo de retención 3,44 min.

(29) 5-(2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida

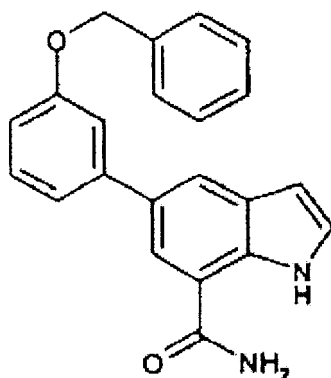


ES 2 317 184 T3

El compuesto del título (2,9 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 25 mg (0,18 mmol) de ácido(2-metilfenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,26 (s, 3H) 6,58 (t, $J=2,5$ Hz, 1H) 7,25-7,32 (m, 4 H) 7,35 (bs, 1H) 7,38 (t, $J=2,7$ Hz, 1H) 7,66 (s, 1H) 7,68 (s, 1H) 8,08 (bs, 1H) 11,15 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 251 tiempo de retención 3,25 min.

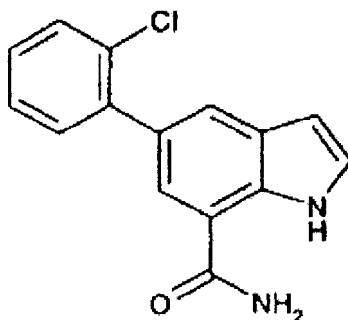
(30) 5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (7,8 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 42 mg (0,18 mmol) de ácido{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5,20 (s, 2 H) 6,53 (t, $J=2,3$ Hz, 1H) 6,97 (m, 1H) 7,32-7,43 (m, 8H) 7,51 (d, $J=7,28$ Hz, 2H) 8,01 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,26 (bs, 1H) 11,14 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 343 tiempo de retención 3,61 min.

(31) 5-(2-clorofenil)-1H-indol-7-carboxamida

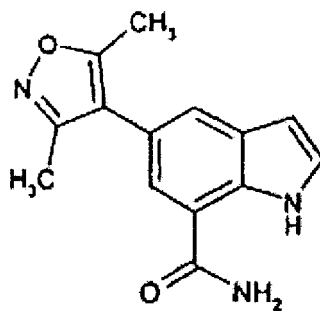


El compuesto del título (4,1 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 29 mg (0,18 mmol) de ácido(2-clorofenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,53 (t, $J=2,5$ Hz, 1H) 7,37-7,45 (m, 4H) 7,50 (dd, $J=7,5$, 1,6 Hz, 1H) 7,58 (dd, $J=7,7$, 0,9 Hz, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,78 (s, 1H) 8,10 (bs, 1H) 11,20 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 271 tiempo de retención 3,24 min.

ES 2 317 184 T3

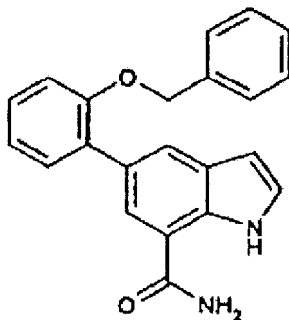
(32) 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (4,1 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 26 mg (0,18 mmol) de ácido(3,5-dimetil-4-isoxazolil)borónico en lugar de ácido fenilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 2,40 (s, 3H) 6,51 (t, $J=2,4$ Hz, 1H) 7,39 (t, $J=2,7$ Hz, 1H) 7,44 (bs, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 8,11 (bs, 1H) 11,22 (s, 1 H) EM m/z 256 ($\text{M}+1$) $^+$ tiempo de retención 2,62 min.

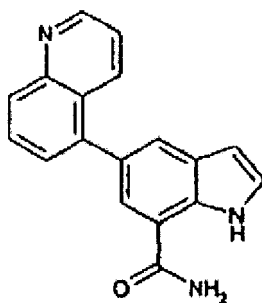
(33) 5-{2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (4,1 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 42 mg (0,18 mmol) de ácido{2-[(fenilmetil)oxi]fenil}borónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 5,13 (s, 2H),6,48 (t, $J=2,4$ Hz, 1H) 7,07 (t, $J=7,4$ Hz, 1H) 7,20(d, $J=8,0$ Hz, 1H) 7,25-7,35 (m, 6H) 7,42 (m, 3H) 7,89 (s, 1H) 7,91 (s, 1H) 8,06 (bs, 1H) 11,09 (s, 1H) EM ($\text{M}+1$) $^+$ 343 tiempo de retención 3,48 min.

(34) 5-(5-quinolinil)-1H-indol-7-carboxamida

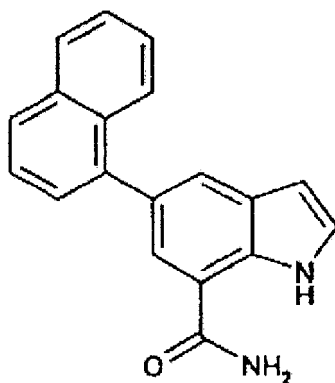


El compuesto del título (7,1 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 32 mg (0,18 mmol) de ácido 5-quinolinilborónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

ES 2 317 184 T3

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,58 (t, $J=2,4$ Hz, 1H) 7,42 (bs, 1H) 7,45 (t, $J=2,7$ Hz, 1H) 7,67 (dd, $J=4,3$, 8,53 Hz, 1H) 7,73 (d, $J=7,0$ Hz, 1H) 7,85 (s, 2H) 7,95 (t, $J=7,8$ Hz, 1H) 8,14 (m, 2H) 8,45 (d, $J=8,29$ Hz, 1H) 9,05 (d, $J=4,0$ Hz, 1H) 11,29 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 288 tiempo de retención 2,61 min.

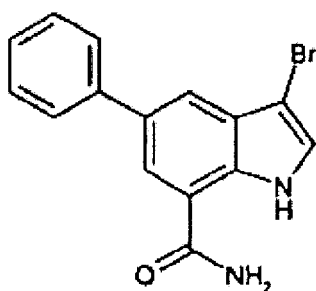
(35) 5-(1-naftatenil)-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (10,4 mg) se preparó usando el procedimiento general A con la excepción de que se usaron 32 mg (0,18 mmol) de ácido 1-naftalenilborónico en lugar de ácido fenilborónico. El producto de la etapa de reacción con microondas se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron más en una pistola de vacío.

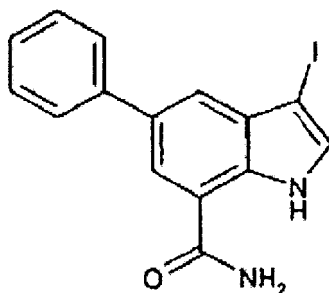
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 6,56 (t, $J=2,5$ Hz, 1H) 7,36 (bs, 1H) 7,43 (t, $J=2,7$ Hz, 1H) 7,47-7,52 (m, 3H) 7,60 (t, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,81 (s, 1H) 7,83 (s, 1H) 7,86 (s, 1H) 7,95 (d, $J=8,0$ Hz, 1H) 8,01 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 8,09 (bs, 1H) 11,23 (s, 1H) EM (M+1) $^+$ 287 tiempo de retención 3,45 min.

(36) 3-bromo-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



5-fenil-1H-indol-7-carboxamida (30 mg, 0,13 mmol) y N-bromosuccinimida (25 mg, 0,14 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (5 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla después se preadsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un sistema de elución de diclorometano/metanol en un aparato ISCO sq16x. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron a vacío, se volvieron a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificaron por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno y se secaron en una pistola de vacío proporcionando 11 mg del compuesto del título.

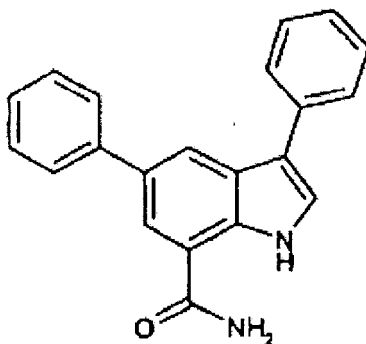
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,36 (t, $J=7,4$ Hz, 1H) 7,50 (m, 3H) 7,53 (bs, 1H) 7,80 (m, 3H) 8,10 (d, $J=1,5$ Hz, 1H) 8,33 (bs, 1H) 11,45 (s, 1H) EM (M-1) 313/315 (proporción de 1:1) tiempo de retención 3,48 min.

(37) 3-yodo-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida

5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (0,80 g, 3,39 mmol) y N-yodosuccinimida (0,76 g, 3,39 mmol) se disolvieron en diclorometano (150 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se fraccionó con solución de hidróxido sódico (2 M), se separó y después se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido beige (1,16 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,36 (t, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,50 (m, 4H) 7,66 (s, 1H) 7,79 (d, $J=7,5$ Hz, 2H) 8,09 (s, 1H) 8,32 (bs, 1H) 11,51 (s, 1H) EM (M-1) 361 tiempo de retención 3,56 min.

Este compuesto puede usarse para preparar el intermedio (i)

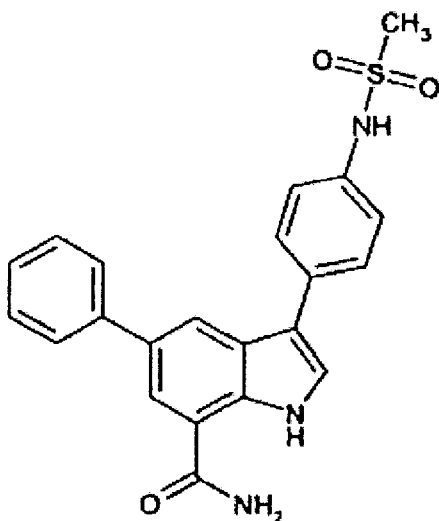
(38) 3,5-difenil-1*H*-indol-7-carboxamida

Procedimiento general B

7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)carbonil]-3-yodo-5-fenil-1*H*-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (50 mg, 75 mmol), ácido fenilborónico (18 mg, 0,15 mmol), carbonato potásico (30 mg, 0,138 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (5 mg, 6 μmol) se combinaron en dimetilformamida (1 ml) y se calentó a 80°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró después a través de un cartucho de extracción en fase sólida de sílice de 1 g, se concentró a vacío y después se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno, se volvieron a disolver en etanol (2 ml) y ácido clorhídrico concentrado (15 ml) y después se calentaron en un microondas Smith synthesizer durante 5 minutos a 150°C. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título (5,8 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,27 (t, $J=7,4$ Hz, 1H) 7,35 (t, $J=7,4$ Hz, 1H) 7,47(m, 5H) 7,65 (d, $J=2,5$ Hz, 1H) 7,73 (d, $J=7,3$ Hz, 2H) 7,80 (d, $J=7,3$ Hz, 2H) 8,08 (s, 1H) 8,21 (s, 1H) 8,31 (bs, 1H) 11,39 (s, 1H) EM m/z 313 (M+1) $^+$ tiempo de retención 3,61 min.

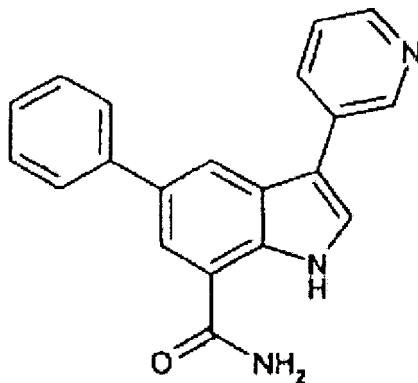
(39) 3-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (12,3 mg) se preparó usando el procedimiento general B con la excepción de que se usaron 39 mg (0,18 mmol) de ácido(4-[(metilsulfonyl)amino]fenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,01 (s, 3H) 7,3-7,36 (m, 3H) 7,48 (t, $J=7,7$ Hz, 3 H) 7,62 (d, $J=2,5$ Hz, 1H) 7,71 (d, $J=8,5$ Hz, 2H) 7,82 (d, $J=7,5$ Hz, 2H) 8,07 (s, 1H) 8,20 (s, 1H) 8,30 (bs, 1H) 9,72 (s, 1H) 11,37 (s, 1H) EM m/z 404 (M-1) tiempo de retención 3,15 min.

(40) 5-fenil-3-(3-piridinil)-1H-indol-7-carboxamida



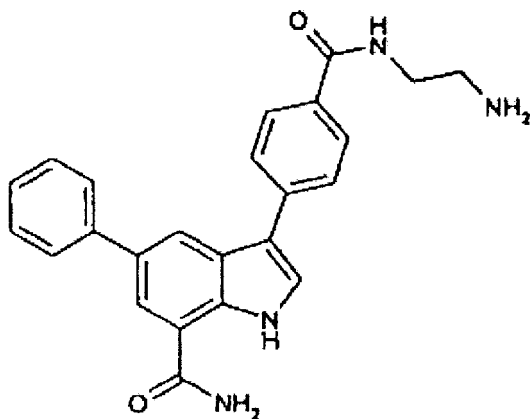
Procedimiento general C

7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)carbonil]-3-yodo-5-fenil-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,15 μmol), ácido 3-piridinilborónico (37 mg, 0,30 mmol), carbonato potásico (60 mg, 0,28 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (10 mg, 12 mmol) se combinaron en dimetilformamida (2 ml) y se calentó a 80°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se preadsorbió sobre sílice a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un sistema de elución de acetato de etilo/ciclohexano/trietilamina en un aparato ISCO sq16x. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío, se volvieron a disolver en etanol (2 ml) y ácido clorhídrico concentrado (15 ml) y se calentaron en un microondas Smith synthesizer durante 5 minutos a 150°C. El etanol se eliminó a vacío y el residuo se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno proporcionando el compuesto del título (7 mg).

ES 2 317 184 T3

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 7,36 (m, 1H) 7,50 (t, $J=7,7$ Hz, 2H) 7,60 (bs, 1H) 7,86 (d, $J=7,3$ Hz, 2H) 7,93 (dd, $J=5,5$, 8,0 Hz, 1H) 8,05 (d, $J=2,8$ Hz, 1H) 8,14 (d, $J=1$ Hz, 1H) 8,32 (s, 1H) 8,38 (bs, 1H) 8,66 (d, $J=5,0$ Hz, 1H) 8,79 (d, $J=8,0$ Hz, 1H) 9,24 (s, 1H) 11,81 (s, 1H) EM m/z 314 ($\text{M}+1$)⁺ tiempo de retención 2,63 min.

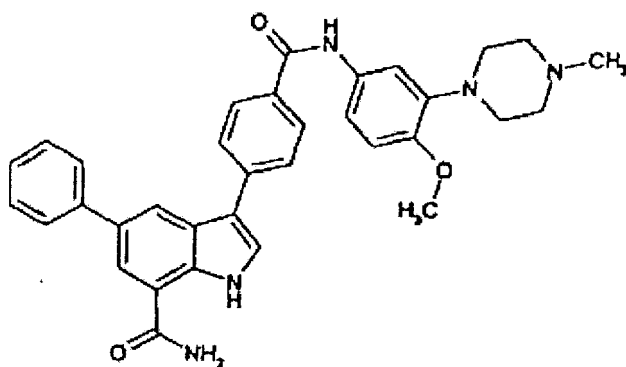
(41) 3-(4-([2-aminoetil]amino)carbonil)fenil)-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (55 mg) se preparó usando el procedimiento general C con la excepción de que se usaron 124 mg (0,30 mmol) de ácido[4-([2-([1,1-dimetiletil]oxi)carbonil]amino)etil]amino}carbonil)fenil]borónico se usó en lugar de ácido 3-piridinilborónico.

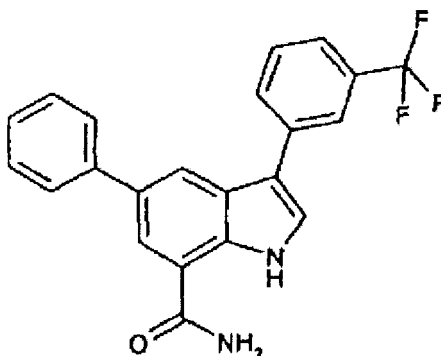
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 3,01 (t, $J=6,2$ Hz, 2H) 3,55 (q, $J=5,8$ Hz, 2H) 7,36 (t, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,49 (t, $J=7,8$ Hz, 2H) 7,52 (bs, 1H) 7,79 (d, $J=2,5$ Hz, 1H) 7,82 (d, $J=7,5$ Hz, 2H) 7,87 (d, $J=8,5$ Hz, 2H) 8,0 (d, $J=8,3$ Hz, 2H) 8,11 (s, 1H) 8,13 (bs, 2H) 8,26 (s, 1H) 8,34 (bs, 1H) 8,72 (t, $J=5,5$ Hz, 1H) 11,53 (s, 1H). MS m/z 399 ($\text{M}+1$)⁺ tiempo de retención 2,39 min.

(42) Formiato de 3-[4-([4-(metiloxi)-3-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino)carbonil]fenil]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



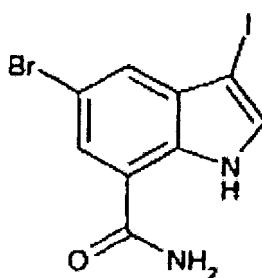
El compuesto del título (34 mg) se preparó usando el procedimiento general, C con la excepción de que se usaron 111 mg (0,30 mmol) de ácido[4-([4-(metiloxi)-3-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino)carbonil]fenil]borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 2,33 (bs, 3H) 2,62 (bs, 4H) 3,03 (bs, 4H) 3,78 (s, 3H) 6,92 (d, $J=8,8$ Hz, 1H) 7,36 (t, $J=7,4$ Hz, 1H) 7,41 (d, $J=2,3$ Hz, 1H) 7,46-7,53 (m, 4H) 7,82 (m, 3H) 7,9 (d, $J=8,5$ Hz, 2H) 8,05 (d, $J=8,5$ Hz, 2H) 8,11 (s, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,34 (bs, 1H) 10,05 (s, 1H) 11,55 (s, 1H) EM m/z 560,6 ($\text{M}+1$)⁺ tiempo de retención 2,71 min.

(43) 5-fenil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida

7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)carbonil]-3-yodo-5-fenil-1*H*-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (75 mg, 0,11 mmol), ácido[3-(trifluorometil)fenil]borónico (43 mg, 0,23 mmol), carbonato potásico (45 mg, 0,21 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (7,5 mg, 9 μ mol) se combinaron en dimetilformamida (2 ml) y se calentó a 80°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se preadsorbió sobre sílice a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un sistema de elución de acetato de etilo/ciclohexano/trietilamina en un aparato ISCO sq16x. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío, se volvieron a disolver en etanol (2 ml) y ácido clorhídrico concentrado (15 μ l) y después se calentaron en un microondas Smith synthesizer durante 5 minutos a 150°C. El etanol se eliminó a vacío y el residuo se volvió a disolver en 0,5 ml de sulfóxido de dimetilo/metanol (50:50) y se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se secaron soplando con nitrógeno proporcionando el compuesto del título (5 mg).

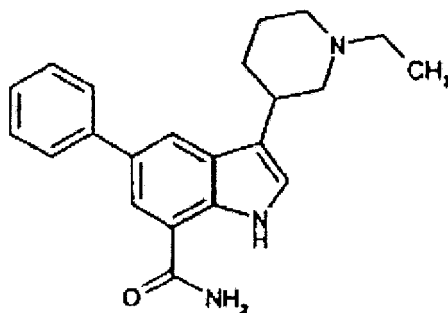
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,35 (t, $J=7,4$ Hz, 1H) 7,40 (t, $J=7,7$ Hz, 2H) 7,52 (bs, 1H) 7,61 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,70 (t, $J=7,7$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=7,3$ Hz, 2H) 7,84 (d, $J=2$ Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 8,10 (m, 2H) 8,20 (s, 1H) 8,33 (bs, 1H) 11,55 (s, 1H) EM m/z 379 (M-1) tiempo de retención 3,83 min.

(44) 5-bromo-3-yodo-1*H*-indol-7-carboxamida

5-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (100 mg, 0,42 mmol) y N-yodosuccinimida (95 mg, 0,42 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción después se fraccionó con solución de hidróxido sódico (2 M), se separó y la fase orgánica se preadsorbió sobre sílice a vacío. La purificación se logró por cromatografía en sílice usando un sistema en gradiente de acetato de etilo-ciclohexano en el aparato ISCO sq16x. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (96 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,52 (s, 1H) 7,58 (d, $J=1,3$ Hz, 1H) 7,60 (bs, 1H) 7,93 (d, $J=1,0$ Hz, 1H) 8,24 (bs, 1H) 11,64 (s, 1H) EM m/z 363/365 (proporción de 1:1) (M-1) tiempo de retención 3,47 min.

(45) 3-(1-etil-3-piperidinil)-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



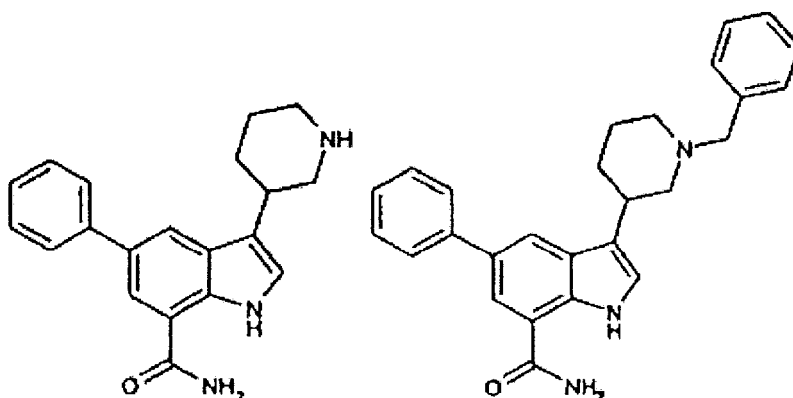
Una mezcla de 5-fenil-1H-indol-7-carboxamida (202 mg, 0,86 mmol), metóxido sódico (10,3 ml de una solución 0,5 M en metanol, 5,15 mmol) y clorhidrato de 1-(fenilmetil)-3-piperidinona hidratado (625 mg, 2,56 mmol) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se añadieron tamices moleculares de 3 Å (10) y se continuó el reflujo durante otras 22 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y de añadir de agua (1 ml). Después de concentrar a vacío y de preabsorber sobre sílice, la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un sistema en gradiente de metanol/diclorometano/amoniaco en un aparato ISCO sq16x proporcionó el alqueno intermedio (59,1 mg) en forma de un aceite marrón amarillento. Después de disolver en etanol/ácido acético glacial (50:1, 15 ml) y de añadir hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso de paladio, 12 mg) la mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 3 días. Después de filtrar a través de celite y concentrar a vacío con preadsorción sobre sílice, la purificación por cromatografía en sílice usando un sistema en gradiente de metanol/diclorometano/amoniaco en un aparato ISCO sq16x proporcionó el compuesto del título (5,3 mg, 0,015 mmol).

Procedimiento alternativo

Una mezcla de 5-fenil-1H-indol-7-carboxamida (756 mg, 3,20 mmol), hidróxido potásico (1,98 g, 35,3 mmol), y clorhidrato de 1-etil-3-piperidinona (5,24 g, 32,0 mmol) en metanol (35 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se añadió otra porción de hidróxido potásico (180 mg, 3,20 mmol), y se continuó el reflujo durante 5 días. Después de concentrar a vacío con preadsorción sobre sílice, purificación por cromatografía en sílice usando un sistema en gradiente de metanol/diclorometano/amoniaco en un aparato ISCO sq16x proporcionó una mezcla de los alquenos intermedios (463 mg) en forma de un aceite naranja amarillento. Después de disolver en etanol/ácido acético glacial (50:1, 20 ml) y de añadir hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso de paladio, 93 mg) la mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío con preadsorción sobre sílice. Después de la purificación por HPLC preparativa se disolvió el material purificado en metanol (5 ml). La solución de metanol se pasó a través de un cartucho de extracción de fase sólida de aminopropilo, enjuagando con metanol (5 ml), y los eluyentes de metanol combinados se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (9,9 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H) 1,55 (qd, $J=12,1, 4,0$ Hz, 1 H) 1,67-1,84 (m, 2H) 2,02 (d, $J=11,3$ Hz, 1H) 2,32-2,20 (m, 2 H) 2,68-2,55 (m, 2H) 3,08 (d, $J=11,3$ Hz, 1H) 3,23 (d, $J=10,5$ Hz, 2H) 7,19 (d, $J=2,0$ Hz, 1H) 7,33 (t, $J=7,4$ Hz, 1 H) 7,40 (br s, 1H) 7,48 (t, $J=7,7$ Hz, 2H) 7,79 (d, $J=7,5$ Hz, 2H) 8,01 (s, 2H) 8,23 (s, 1 H) 10,94 (bs, 1H) EM m/z 348 ($\text{M}+1$) $^+$ tiempo de retención 2,26 min.

(46) 5-fenil-3-(3-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida y 5-fenil-3-[1-(fenilmetil)-3-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

Una mezcla de 5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (794 mg, 3,36 mmol), hidróxido potásico (2,08 g, 37,1 mmol), y clorhidrato de 1-(fenilmetil)-3-piperidinona hidratado (8,19 g, 33,60 mmol) en metanol (35 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se añadió otra porción de hidróxido potásico (189 mg, 3,37 mmol), y se continuó el reflujo durante 5 días. Después de concentrar a vacío con preabsorción sobre sílice, purificación por cromatografía en sílice usando un sistema en gradiente de metanol/diclorometano/amoniaco en un aparato ISCO sq16x proporcionó una mezcla de los alquenos intermedios (750 mg) en forma de un aceite naranja rojizo. Después de disolver en etanol (25 ml) y de añadir hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso de paladio, 150 mg) la mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 5 días. Se añadió otra porción de hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso de paladio, 150 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. Después de filtrar y concentrar a vacío, la mezcla se volvió a disolver en etanol/ácido acético glacial (25:1, 26 ml) y se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso de paladio, 150 mg). Después de agitar vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío con preabsorción sobre sílice. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 5-fenil-3-(3-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (23,7 mg, 0,07 mmol) y 5-fenil-3-[1-(fenilmetil)-3-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida (22,5 mg, 0,05 mmol).

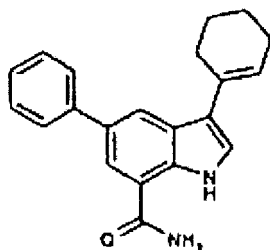
Datos para 5-fenil-3-(3-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,85-2,04 (m, 2H) 2,09 (d, *J*=13,3 Hz, 1H) 2,25 (d, *J*=12,1 Hz, 1H) 3,05 (t, *J*=12,3 Hz, 2H) 3,37-3,48 (m, 2H) 3,63 (d, *J*=11,0 Hz, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,32 (d, *J*=7,5 Hz, 1H) 7,45 (t, *J*=7,6 Hz, 2H) 7,72 (d, *J*=7,3 Hz, 2H) 7,98 (d, *J*=1,3 Hz, 1H) 8,03 (d, *J*=1,3 Hz, 1H) 8,38 (s, 2H) CL/EM *m/z* 320 (M+1)⁺ tiempo de retención 2,20 min.

Datos para 5-fenil-3-[1-(fenilmetil)-3-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,96 (qd, *J*=12,3, 3,8 Hz, 1H) 1,96-2,10 (m, 2H) 2,21 (d, *J*=12,8 Hz, 1H) 2,90-3,01 (m, 2H) 3,41-3,51 (m, 2H) 3,67 (d, *J*=11,6 Hz, 1H) 4,28 (s, 2H) 7,32 (t, *J*=7,3 Hz, 1H) 7,42-7,51 (m, 6H) 7,64 (d, *J*=7,3 Hz, 2H) 7,88 (d, *J*=1,3 Hz, 1H) 7,95 (d, *J*=1,3 Hz, 1H) 8,45 (s, 2H) CL/EM *m/z* 410 (M+1)⁺ tiempo de retención 2,48 min.

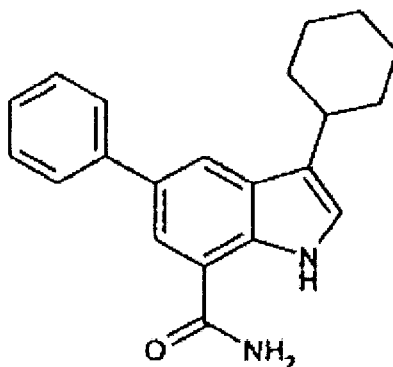
(47) 3-(1-ciclohexen-1-il)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



Una mezcla de 5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (509 mg, 2,15 mmol), hidróxido potásico (0,12 g, 2,15 mmol), y ciclohexanona (2,24 ml, 21,5 mmol) en metanol (2 ml) se calentó a 65°C durante 24 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar a vacío. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (186 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 1,63-1,67 (m, 2H) 1,73-1,78 (m, 2H) 2,25 (bs, 2H) 2,42 (bs, 2H) 6,25 (s, 1H) 7,32-7,35 (m, 2H) 7,44 (bs, 1H) 7,47 (t, *J*=7,7 Hz, 2H) 7,77 (d, *J*=7,8 Hz, 2H) 8,01 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 11,11 (s, 1H) CL/EM *m/z* 317 (M+1)⁺ tiempo de retención 3,87 min.

(48) 3-ciclohexil-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida

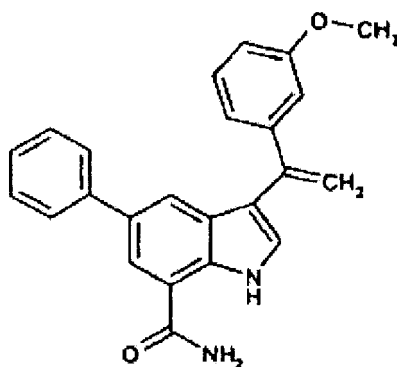


ES 2 317 184 T3

Una suspensión de 3-(1-ciclohexen-1-il)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (166 mg, 0,53 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso de paladio, 33 mg) en etanol/ácido acético glacial (50:1, 51 ml) se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Después de filtrar y concentrar a vacío, la espuma verde claro resultante se fraccionó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después de separar las fases, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (169 mg).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29-1,38 (m, 1H) 1,47-1,53 (m, 4H) 1,80 (d, *J*=12,0 Hz, 1H) 1,83-1,91 (m, 2H) 2,11-2,18, (m, 2H) 2,90 (bs, 1H) 5,50-6,6,40 (bs, 2H) 7,12 (s, 1H) 7,37 (t, *J*=7,4 Hz, 1H) 7,49 (t, *J*=7,7 Hz, 2H) 7,58 (s, 1H) 7,65 (d, *J*=7,5 Hz, 2H) 8,02 (s, 1H) 10,01 (s, 1H) CL/EM *m/z* 319 (M+1)⁺ tiempo de retención 3,86 min.

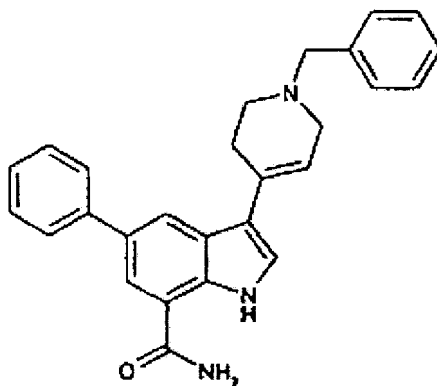
(49) 3-{1-[3-(metiloxi)fenil]etenil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



Una mezcla de 5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (115 mg, 0,49 mmol), metóxido sódico (11,7 ml de una solución 0,5 M en metanol, 5,88 mmol) y 3-metoxiacetofenona (0,40 ml, 2,94 mmol) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 43 horas. Se añadieron otras porciones de 3-metoxiacetofenona (0,40 ml, 2,94 mmol) y metóxido sódico (11,7 ml de una solución 0,5 M en metanol, 5,88 mmol), y se continuó el reflujo durante otros 3 días antes de enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml) con precaución, y la solución se concentró a vacío. Se añadieron metanol (10 ml) e hidróxido potásico (27,5 mg, 0,49 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar a vacío con preabsorción sobre sílice. La purificación por cromatografía en sílice usando un sistema en gradiente de acetato de etilo/ciclohexano en un aparato ISCO sq16x seguido por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (5,5 mg) en forma de un aceite amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,80 (s, 3H) 5,52 (s, 1H) 5,61 (s, 1H) 5,80-6,50 (bs, 2H) 6,91 (dd, *J*=8,0, 2,3 Hz, 1H) 7,05 (bs, 1H) 7,09 (d, *J*=7,5 Hz, 1H) 7,26-7,36 (m, 4H) 7,45 (t, *J*=7,7 Hz, 2H) 7,56 (d, *J*=7,3 Hz, 2H) 7,62 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 10,35 (bs, 1H) CL/EM *m/z* 371 (M+1)⁺ tiempo de retención 3,67 min.

(50) 5-fenil-3-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida

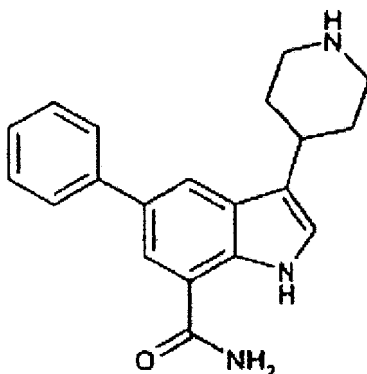


5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (500 mg, 2,12 mmol), 1-(fenilmetil)-4-piperidinona (1,20 g, 1,18 ml, 6,35 mmol), metóxido sódico (686 mg, 12,71 mmol) en metanol (25 ml) se añadieron a la vez y se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se preadsorbió sobre sílice a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un sistema de elución de metanol/diclorometano/amoniaco en un aparato ISCO sq16x. Las fracciones se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título (325 mg).

ES 2 317 184 T3

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 2,54 (bs, 2H) 2,68 (bt, $J=5,3$ Hz, 2H) 3,12 (bs, 2 H) 3,59 (s, 2H) 6,23 (bs, 1H) 7,2-7,5 (m, 10H) 7,78 (d, $J=7,5$ Hz, 2H) 8,02 (s, 1H) 8,19 (s, 1H) 8,27 (bs, 1H) 11,17 (bs, 1H) CL/EM m/z 408 $(M+1)^+$ tiempo de retención 2,44 min.

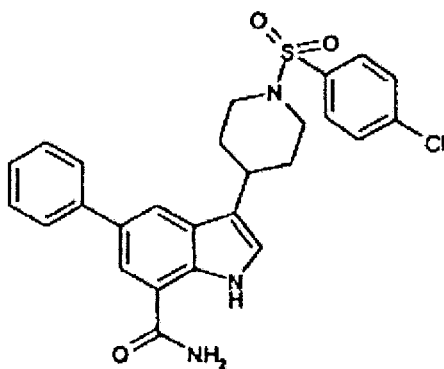
(51) 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida



5-fenil-3-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1H-indol-7-carboxamida (323 mg, 0,79 mmol) se disolvió en etanol/ácido acético (50:1, 51 ml), y se añadió a hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (130 mg). La suspensión se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 70 horas. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se tomó en metanol (50 ml) y se preadsorbió sobre sílice a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un sistema de elución de metanol/diclorometano/amoniaco en un aparato ISCO sql6x. Las fracciones deseadas se recogieron y combinaron y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título (189 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 1,56 (m, 2H) 1,58 (m, 2H) 2,53 (m, 2H) 3,00 (m, 3H) 7,01 (s, 1H) 7,1-7,6 (m, 4H) 7,78 (d, $J=7,5$ Hz, 2H) 8,02 (bs, 2H) 8,24 (bs, 1H) 10,84 (bs, 1H); CL/EM m/z 320 $(M+1)^+$ tiempo de retención 2,22 min.

(52) 3-{1-[(4-clorofenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida

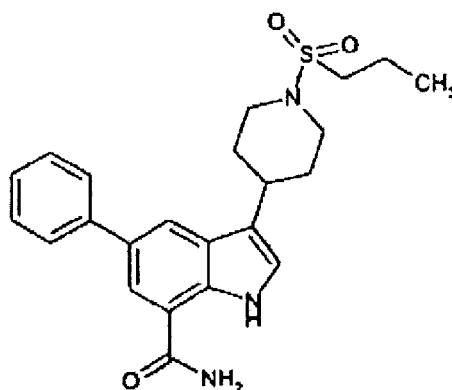


5-fenil-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (30 mg, 0,10 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (21,8 mg, 0,10 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en piridina (1 ml) durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (35 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 1,68 (m, 2H) 2,05 (m, 2H) 2,44 (m, 2H) 2,90 (m, 1H) 3,75 (m, 2H) 7,11 (s, 1H) 7,31 (t, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,38 (brs, 1H) 7,44 (t, $J=7,8$ Hz, 2 H) 7,79 (m, 6H) 7,99 (bd, $J=3,8$ Hz, 2H) 8,20 (bs, 1H) 10,89 (bs, 1H) CL/EM m/z 492 $(M-1)^-$ tiempo de retención 3,70 min.

ES 2 317 184 T3

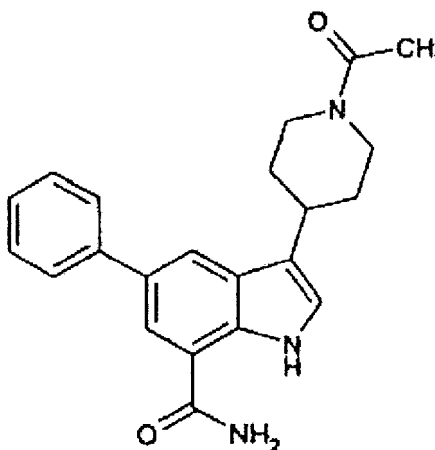
(53) 5-fenil-3-[1-(propilsulfonil)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



5-fenil-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (30 mg, 0,10 mmol) y cloruro de 1-propanosulfonilo (14,8 mg, 0,10 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en piridina (1 ml) durante 1 hora. El disolvente después se eliminó a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (13 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,01 (t, $J=7,5$ Hz, 3H) 1,70 (m, 4H) 2,07 (m, 2H) 3,00 (m, 5H) 3,70 (m, 2H) 7,15 (s, 1H) 7,33 (t, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,39 (bs, 1H) 7,47 (t, $J=7,5$ Hz, 2H) 7,80 (d, $J=7,8$ Hz, 2H) 8,00 (d, $J=4,5$ Hz, 2H) 8,22 (bs, 1H) 10,92 (bs, 1 H) CL/EM m/z 424 (M-1) tiempo de retención 3,30 min.

(54) 3-(1-acetil-4-piperidinil)-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida

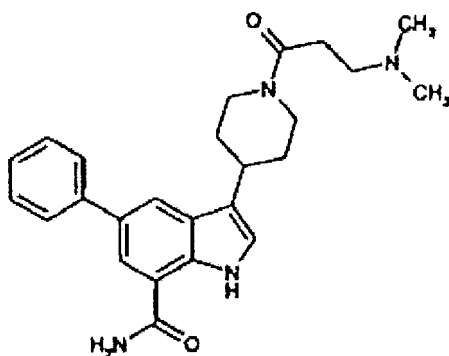


5-fenil-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (30 mg, 0,10 mmol) y cloruro de acetilo (14,8 mg, 0,10 mmol) se calentaron juntos a 40°C en piridina (1 ml) durante 16 horas. El disolvente después se eliminó a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. La combinación de las fracciones relevantes y la eliminación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (13 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,43 (q aparente, $J=12,3$ Hz, 1H) 1,60 (q aparente, $J=12,8$ Hz, 1H) 2,02 (m, 2H) 2,03 (s, 3H) 2,12 (m, 2H) 3,90 (bd, $J=13,6$ Hz, 1H) 4,50 (bd, $J=12,8$ Hz, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,33 (t, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,35 (bs, 1H) 7,47 (t, $J=7,8$ Hz, 2H) 7,79 (d, $J=7,5$ Hz, 2H) 8,00 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,22 (bs, 1H) 10,88 (bs, 1H) CL/EM m/z 362 (M+1) $^+$ tiempo de retención 2,85 min.

ES 2 317 184 T3

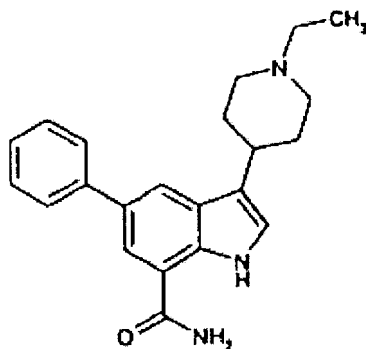
(55) 3-[1-(*N,N*-dimetil- β -alanil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (30 mg, 0,10 mmol), *N,N*-dimetil- β -alanina (16 mg, 0,10 mmol), hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metiliden]-*N*-metilmetanaminio (36,5 mg, 0,10 mmol) y diisopropiletilamina (52 mg, 0,4 mmol) se suspendieron en dimetil formamida (5 ml) y se calentaron en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se recogieron y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título (12 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,47 (q aparente, $J=11,8$ Hz, 1H) 1,64 (q aparente, $J=12,6$ Hz, 1H) 2,06 (bs, 2H) 2,77 (s, 3H) 2,78 (m, 2H) 2,79 (s, 3H) 2,92 (q, $J=7,1$ Hz, 2H) 3,28 (m, 2H) 3,48 (dt, $J=16,0, 4,3$ Hz, 1H) 3,69 (dt, $J=18,6, 4,6$ Hz, 1H) 3,96 (bd, $J=13,1$ Hz, 1H) 4,53 (bd, $J=13,1$ Hz, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,33 (t, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,40 (bs, 1H) 7,48 (t, $J=7,8$ Hz, 2H) 7,80 (d, $J=7,5$ Hz, 2H) 8,01 (s, 1H) 8,05 (s, 1H) 8,23 (bs, 1H) 10,90 (bs, 1H) CL/EM m/z 419 ($\text{M}+1$) $^+$ tiempo de retención 2,28 min.

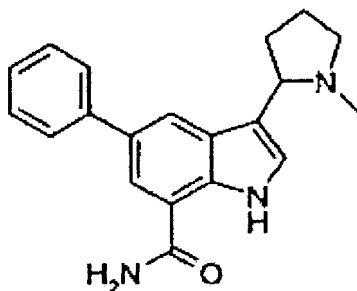
(56) Formiato de 3-(1-etil-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



Se añadió acetaldehído (0,5 ml) a 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (30 mg, 0,10 mmol) en metanol (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (100 mg, 0,47 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho SCX de 2 g eluyendo inicialmente con metanol y después con una mezcla de amoníaco/metanol. Las fracciones relevantes se recogieron y disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de elución de acetonitrilo/agua. Las fracciones relevantes se recogieron y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título (6 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H) 1,74 (m, 2H) 2,01 (bd, $J=13,0$ Hz, 2H) 2,30 (t, $J=11,5$ Hz, 2H) 2,54 (m, 1H) 2,79 (s, 3H) 2,93 (m, 2H) 3,10 (bd, $J=10,5$ Hz, 2H) 7,12 (s, 1H) 7,33 (t, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,39 (bs, 1H) 7,47 (t, $J=7,8$ Hz, 2H) 7,78 (d, $J=7,5$ Hz, 2H) 7,99 (s, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,22 (bs, 1H) 8,24 (s, 1H) 10,88 (bs, 1H) CL/EM m/z 348 ($\text{M}+1$) $^+$ tiempo de retención 2,17 min.

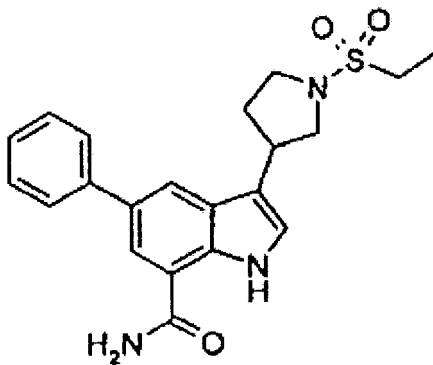
(57) 3-(1-metilpirrolidin-2-il)-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



Ácido 3-{1-[etil(metil)amino]propil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxílico (32,1 mg, 0,1 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (57,3 mg, 0,15 mmol), solución de amoníaco en dioxano (0,5 M, 0,8 ml, 0,4 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (10,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se extrajo con acetato de etilo (4x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del título (25,0 mg, 80%).

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,18 (m, 2H) 2,28 (m, 1H) 2,37 (m, 1H) 2,42 (s, 3H) 2,76 (b, 1H) 3,33 (m, 1H) 4,08 (m, 1H) 7,34(m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,76(m, 2H) 8,02 (s, 1H), 8,15 (s, 1H) CL/EM m/z 320 (M+1) tiempo de retención 1,50 min.

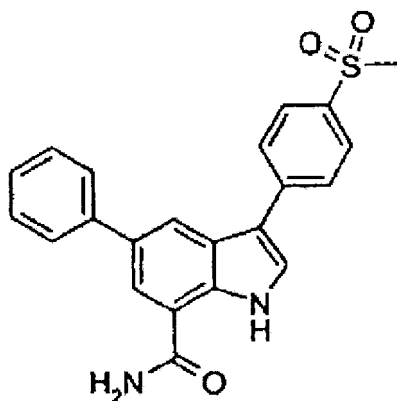
(58) 3-[1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



A una solución de 3-[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (40,0 mg, 0,1 mmol) en THF (2,0 ml), se añadió TFA (2,0 ml). La solución resultante se agitó toda la noche. Después de eliminar el disolvente a vacío, se añadió cloruro de etanosulfonilo (19,2 mg, 0,15 mmol), trietilamina (30,3 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (5,0 ml) a 0°C. Después de 30 min el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por Combiflash (acetato de etilo/hexano 20% a 40%) proporcionando el compuesto del título (6,0 mg, 15%).

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,50 (m, 3H) 2,28 (m, 1H) 2,52 (m, 1H) 3,18 (m, 2H) 3,53 (m, 1H) 3,65 (m, 1H) 3,82(m, 1H) 3,91 (m, 1H) 7,32(m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,74(m, 2H) 7,98 (s, 1H), 8,05 (s, 1H) CL/EM m/z 398 (M+1) tiempo de retención 2,05 min.

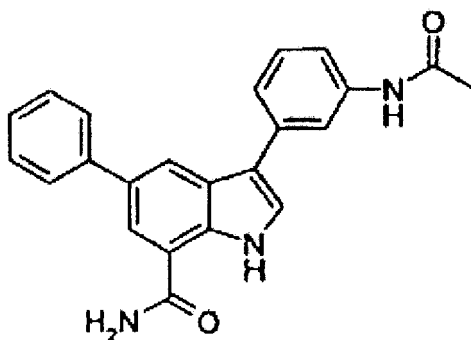
(59) 3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (20,0 mg) se preparó usando el procedimiento general B con la excepción de que se usó ácido[4-(metilsulfonil)fenil]borónico (30,0 mg, 0,15 mmol) en lugar de ácido fenilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,24 (s, 3H) 7,37 (m, 1H) 7,52 (m, 3H) 7,85 (m, 3H) 7,95 (d, $J=7,3$ Hz, 2H) 8,03 (d, $J=7,3$ Hz, 2H) 8,04 (m, 2H) 8,21 (s, 1H) 11,62 (s, 1H) CL/EM m/z 391 (M+1) $^+$ tiempo de retención 2,04 min.

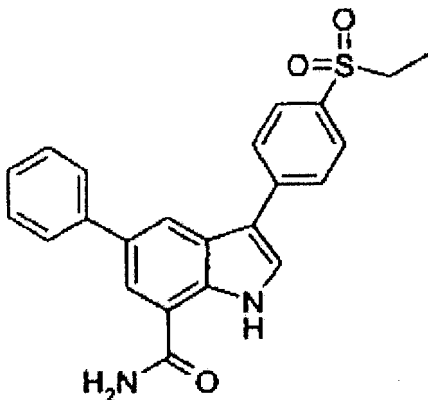
(60) 3-[3-(acetilamino)fenil]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (15,4 mg) se preparó usando el procedimiento general B con la excepción de que se usó ácido[3-(acetilamino)fenil]borónico (27,0 mg, 0,15 mmol) en lugar de ácido fenilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,17 (s, 3H) 7,32 (m, 1H) 7,42 (m, 5H) 7,63 (s, 1H) 7,78 (d, $J=7,3$ Hz, 2H) 8,04 (m, 2H) 8,34 (s, 1H) CL/EM m/z 370 (M+1) $^+$ tiempo de retención 2,00 min.

(61) 3-[4-(etilsulfonil)fenil]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida

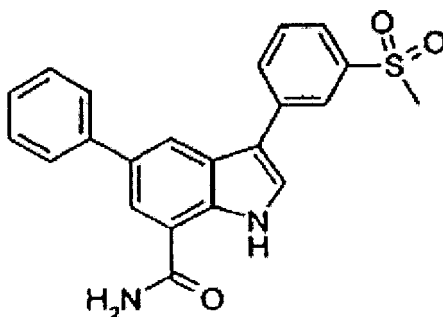


ES 2 317 184 T3

El compuesto del título (16,0 mg) se preparó usando el procedimiento general B con la excepción de que se usó ácido[4-(etilsulfonyl)fenil]borónico (33,0 mg, 0,15 mmol) en lugar de ácido fenilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,16 (m, 3H) 3,34 (m, 2H) 7,37 (m, 1H) 7,52 (m, 3 H) 7,85(m, 3H) 7,95 (d, $J=7,3$ Hz, 2H) 8,03 (d, $J=7,3$ Hz, 2H) 8,04 (m, 2H) 8,21 (s, 1H) 11,62 (s, 1H) CL/EM m/z 405 (M+1) $^+$ tiempo de retención 2,16 min.

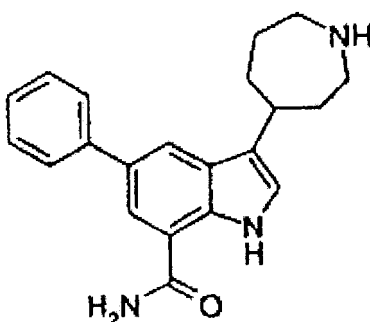
(62) 3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título (14,0 mg) se preparó usando el procedimiento general B con la excepción de que se usó ácido[3-(metilsulfonyl)fenil]borónico (30,0 mg, 0,15 mmol) en lugar de ácido fenilborónico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,34 (s, 3H) 7,38 (m, 1H) 7,53 (m, 3H) 7,85(m, 4H) 8,14 (m, 4H) 8,25 (s, 1H) 11,62 (s, 1H) CL/EM m/z 391 (M+1) $^+$ tiempo de retención 2,05 min.

(63) 3-(hexahidro-1H-azepin-4-il)-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida

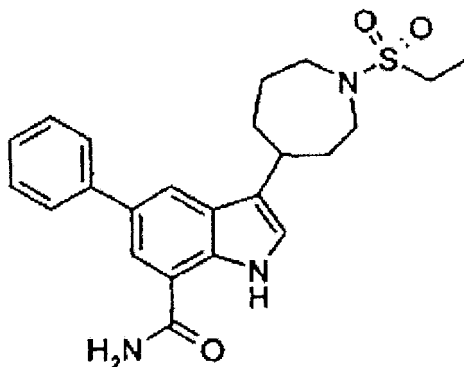


Una mezcla de 5-fenil-1H-indol-7-carboxamida (237,0 mg, 1,0 mmol), hidróxido sódico acuoso (50%, 10 ml), y 4-oxohexahidro-1H-azepidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (639,0 mg, 3,0 mmol) en metanol (15 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 60 horas. Después de concentrar a vacío, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se volvió a disolver en etanol (25 ml). Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso de paladio, 50 mg). La mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. Se añadió otra porción de hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso de paladio, 50 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. Después de filtrar y concentrar a vacío, la mezcla se disolvió en THF (2 ml) y se añadió TFA (2 ml). La solución se calentó a 60°C durante 12 horas. La purificación por HPLC preparativa (agua/acetonitrilo 10% a 90% v/v) proporcionó el compuesto del título (100,0 mg, 30%).

RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,80-2,50 (m, 6H) 3,42(m, 5H) 7,23 (s, 1H) 7,35 (m, 1 H) 7,46(m, 3H) 7,73 (m, 2H) 7,98 (s, 1H) 8,21 (s, 1H) CL/EM m/z 334 (M+1) $^+$ r.t., 1,50 min.

ES 2 317 184 T3

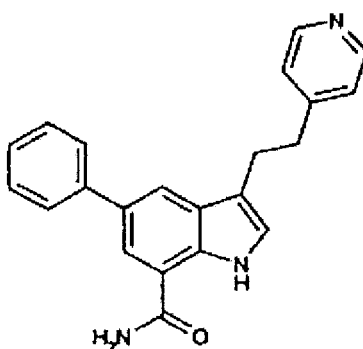
(64) 3-[1-(etilsulfonyl)hexahidro-1H-azepin-4-il]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



3-(Hexahidro-1H-azepin-4-il)-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida (33,4 mg, 0,10 mmol) y cloruro de etilsulfonilo (14,1 mg, 0,11 mmol), trietilamina (10,0 mg, 0,10 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en diclorometano (5 ml) durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se purificó por el procedimiento A de la HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo 10%-90% v/v) proporcionando el compuesto del título (6,0 mg, 14%).

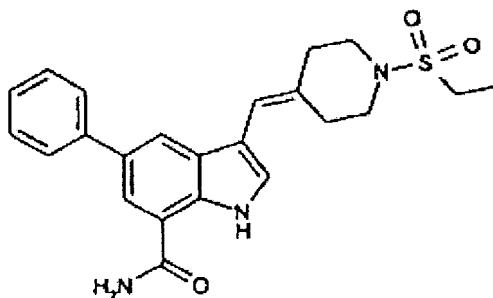
RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,35(M, 3h) 1,80-2,30 (m, 6H) 3,24 (m, 2H) 3,42(m, 5H) 7,22 (s, 1 H) 7,35 (m, 1 H) 7,46(m, 3H) 7,73 (m, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) CL/EM m/z 334 (M+1) $^+$ r.t, 1,50 min.

(65) 5-fenil-3-[2-(4-piridinil)etil]-1H-indol-7-carboxamida



A la solución de 5-fenil-1H-indol-7-carboxamida (45 mg, 0,19 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió vinilpiridina (0,04 ml, 0,38 mmol). La reacción se calentó mediante un microondas Smith synthesizer a 230°C durante 1 hora. La solución después se extrajo con solución 1 N de KOH (20 ml), NaHCO_3 (sat. 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se evaporó y se purificó por el procedimiento A de la HPLC de fase inversa (agua/ acetonitrilo 10%-90% v/v). Se aislaron 10 mg del producto deseado. CL/EM m/z 342 (MH $^+$), Tr 1,64 min.

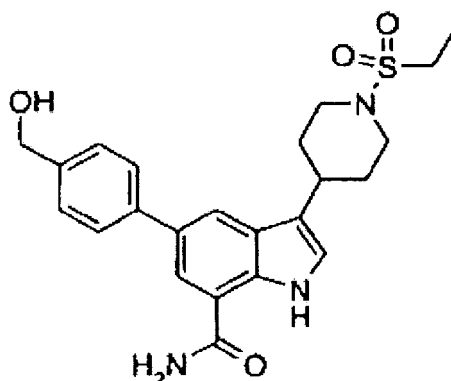
(66) 3-[[1-(etilsulfonyl)-4-piperidiniliden]metil]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

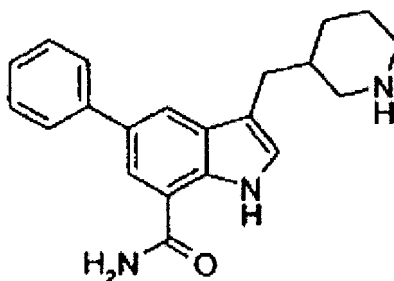
A la solución de 5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (50 mg, 0,21 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOMe (0,5 M, 1,7 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 0,5 horas y se añadió 4-formil-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (90 mg, 0,42 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 4 horas, tiempo después del cual el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se evaporó y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) y se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de solución 1 N de NaOH (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se disolvió en cloruro de metileno de nuevo a 0°C. A esta solución se añadió base de Hunig (0,14 ml, 0,84 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (0,03 ml, 0,32 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 50% a 100%). Se aislaron 15 mg del producto deseado. CL/EM m/z 424 (MH⁺), Tr 2,34 min.

(67) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida



A una solución de 5-bromo-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida (ejemplo 90) (20,0 mg, 0,048 mmol), K₃PO₄ (21,0 mg, 0,096 mmol) y ácido[4-(hidroximetil)fenil]borónico (30,0 mg, 0,193 mmol) en dioxano/H₂O (2 ml/0,7 ml) se burbujeó argón durante 5 minutos antes de añadir Pd(PPh₃)₄ (5,0 mg, 0,0048 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor microondas (Smith synthesizer) durante 20 minutos a 160°C. El disolvente se evaporó, y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Mg₂SO₄, se concentró, y se purificó por el procedimiento A de la HPLC de fase inversa (agua/CH₃CN, 0,1% de TFA 10-90%) proporcionando el compuesto del título 6,4 mg (30%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,99 (m, 7H), 3,71 (m, 2H), 7,16 (s, 1 H), 7,42 (m, 3H), 7,77 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 8,22 (m, 1H), 10,91 (s, 1H). CL/EM: 442,4. Tiempo de retención: 1,73.

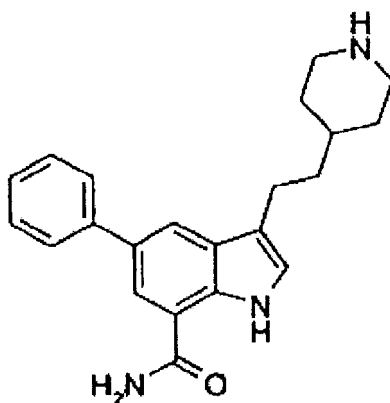
(68) 5-fenil-3-(3-piperidinilmetil)-1*H*-indol-7-carboxamida



A una solución de 3-{[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1*H*-indol-3-il]metil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 18) (20,0 mg, 0,046 mmol) en dioxano/MeOH (0,7 ml/2,0 ml) se añadió HCl (37%, 0,1 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 60°C durante 1 hora, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se secó sobre MgSO₄, se concentró proporcionando el compuesto del título 14,0 mg. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,42 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,88 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,02 (m, 2H). CL/EM: 334,4. Tiempo de retención: 1,57.

ES 2 317 184 T3

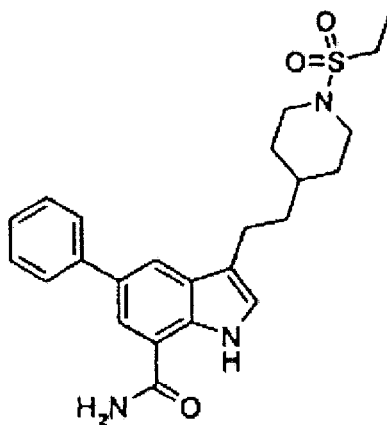
(69) 5-fenil-3-[2-(4-piperidinil)etil]-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 68. Así, 4-{2-[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]etil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (11,0 mg, 0,024 mmol) y HCl concentrado (0,05 ml) se hicieron reaccionar proporcionando 8,4 mg (100%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,48 (m, 2H), 1,72 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,98 (m, 2H). CL/EM: 348,2. Tiempo de retención: 1,54.

(70) 3-{2-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]etil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida

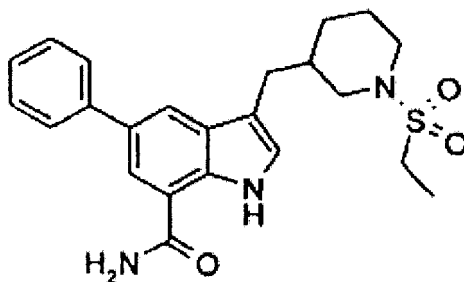


4-{2-[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]etil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (40,0 mg, 0,088 mmol) se hizo reaccionar con HCl (37%, 0,22 ml) proporcionando el intermedio en bruto, que se disolvió en DMF (2 ml). Se añadió Et_3N (0,028 ml, 0,2 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMAP (1,0 mg), y cloruro de etanosulfonylo (0,010 ml, 0,088 mmol). Después de 3 horas, la solución se concentró mediante bomba de vacío, y el residuo resultante se purificó mediante extracción en fase sólida en una columna de aminopropilo de 500 mg (International Sorbent Technologies) eluyendo con diclorometano (20 ml), acetato de etilo/hexano (20%, 20 ml), acetato de etilo/hexano (50%, 20 ml), acetato de etilo/hexano (90%, 20 ml). Se obtuvieron 4,0 mg (11%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,28 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,82 (m, 5H), 2,98 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,97 (m, 2H). CL/EM: 440,4. Tiempo de retención: 2,36.

ES 2 317 184 T3

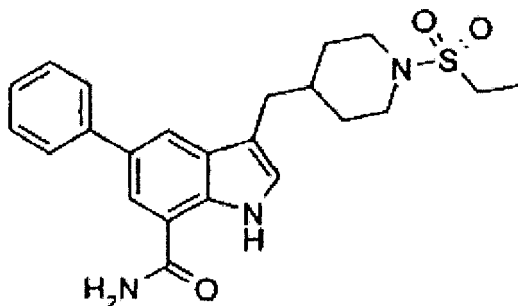
(71) 3-[[1-(etilsulfonyl)-3-piperidinil]metil]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 70. Así, 3-{[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]metil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (25,0 mg, 0,056 mmol) se hizo reaccionar con HCl (37%, 0,150 ml) y el producto resultante se hizo reaccionar con cloruro de etanosulfonylo (0,006 ml, 0,058 mmol) en presencia de Et₃N (0,028 ml, 0,2 mmol), y una cantidad catalítica de DMAP (cal 1,0 mg) proporcionando 9,5 mg (39%) del compuesto del título.

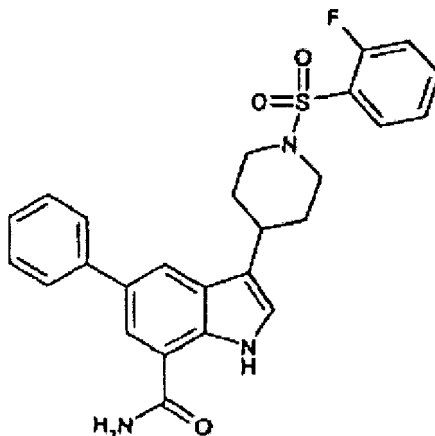
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,52 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 2,98 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 10,53 (s, 1H). CL/EM: 426,2. Tiempo de retención: 2,41.

(72) 3-[[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]metil]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 70. Así, 4-{[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1H-indol-3-il]metil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (20,0 mg, 0,045 mmol) se hizo reaccionar con HCl concentrado (0,100 ml) y el producto resultante se hizo reaccionar con cloruro de etanosulfonylo (0,01 ml, 0,060 mmol) en presencia de Et₃N (0,025 ml, 0,19 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (cal 1,0 mg) proporcionando 2,8 mg (14%) del compuesto del título en 2 etapas. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,79 (m, 3H), 2,76 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,95 (m, 2H). CL/EM: 426,2. Tiempo de retención: 2,20.

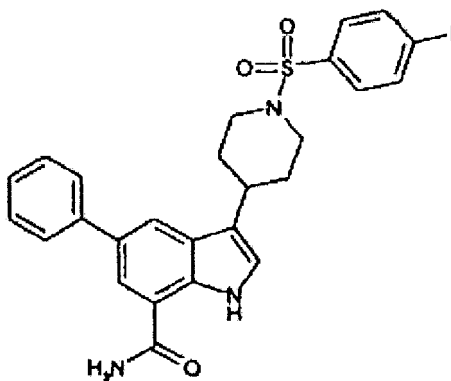
(73) 3-{1-[(2)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

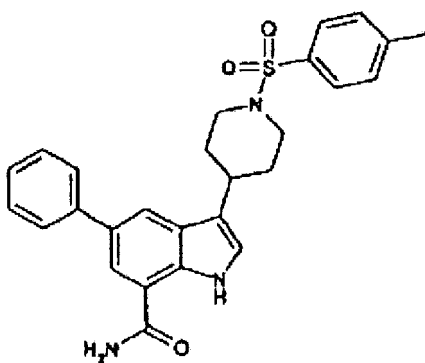
A 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (38,9 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C, se añadió cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (36 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min., después de lo cual, la mezcla se fraccionó entre CH₂Cl₂ y agua. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) proporcionando el compuesto del título (40 mg, 69%) CL/EM: m/z 478,2 (M+H), 2,55 min.

(74) 3-{1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



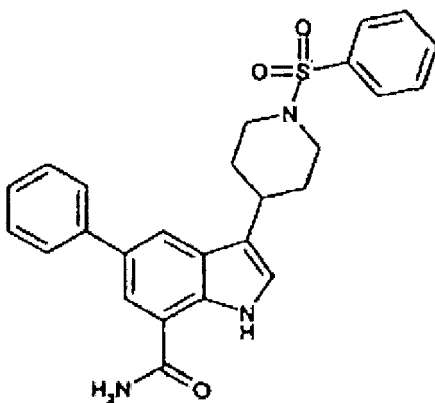
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(fenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (41 mg, 0,13 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (38 mg, 0,195 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,65 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (20,3 mg, 33%). CL/EM: m/z 478,2 (M+H), 2,52 min.

(75) 3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(fenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (41 mg, 0,13 mmol), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (37 mg, 0,195 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (30 mg, 49%). CL/EM: m/z 474,2 (M+H), 2,65 min.

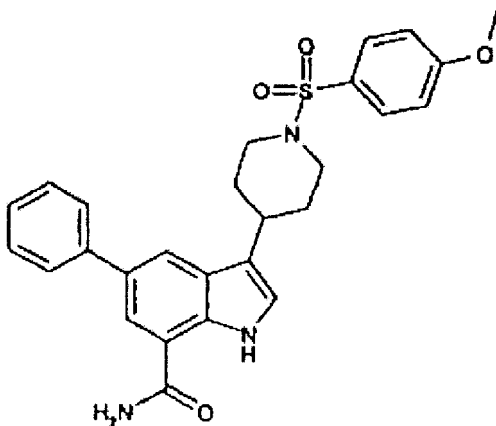
(76) 3-{fenilsulfonyl-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

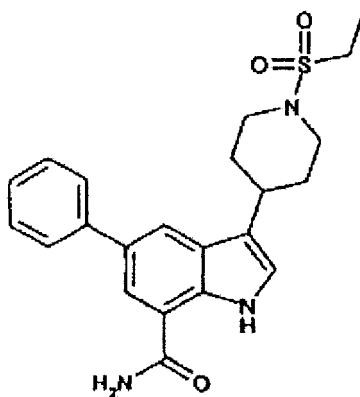
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(fenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (41 mg, 0,13 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (34,5 mg, 0,195 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (15,4 mg, 26%). CL/EM: m/z 460,2 (M+H), 2,62 min.

(77) 3-(1-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



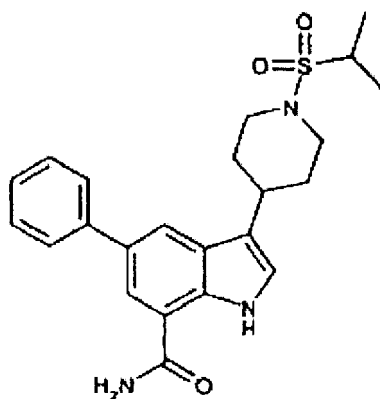
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(fenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (39 mg, 0,12 mmol), cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (38 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (17,9 mg, 30%). CL/EM: m/z 490,2 (M+H), 2,45 min.

(78) 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



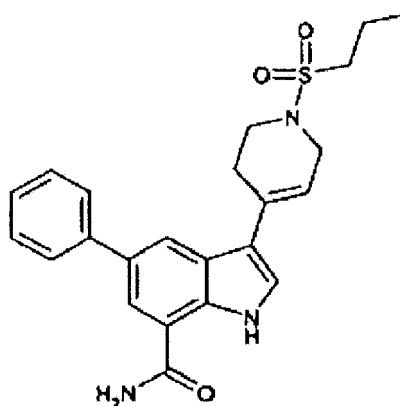
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(fenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (16 mg, 0,04 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,004 ml, 0,08 mmol) y trietilamina (0,016 ml, 0,12 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (12,8 mg, 62%). CL/EM: m/z 412,0 (M+H), 2,18 min.

(79) 3-{1-[(2-propanosulfonyl)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



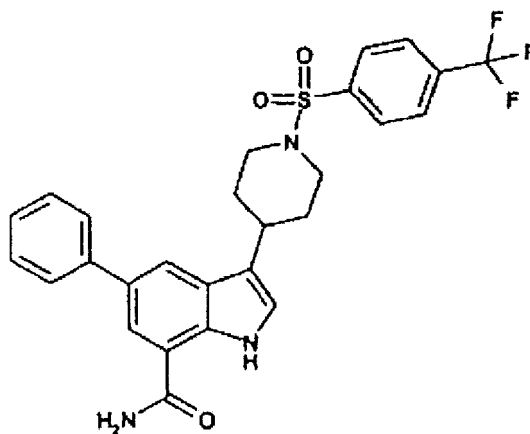
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(fenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (34 mg, 0,11 mmol), cloruro de 2-propanosulfonilo (0,012 ml, 0,11 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,65 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (9,6 mg, 21%). CL/EM: m/z 426,0, 2,19 min.

(80) 5-fenil-3-[1-(propanosulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-fenil-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1*H*-indol-7 carboxamida (100 mg, 0,32 mmol), cloruro de 2-propanosulfonilo (0,043 ml, 0,384 mmol) y trietilamina (0,178 ml, 1,28 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (20 mg, 15%). CL/EM: m/z 424,0 (M+H), 1,87 min.

(81) 5-fenil-3-(1-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida

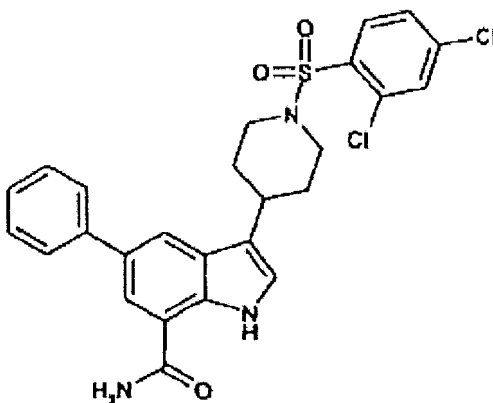


Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (32 mg, 0,1 mmol), cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (36,7 mg, 0,15 mmol) y trietilamina

ES 2 317 184 T3

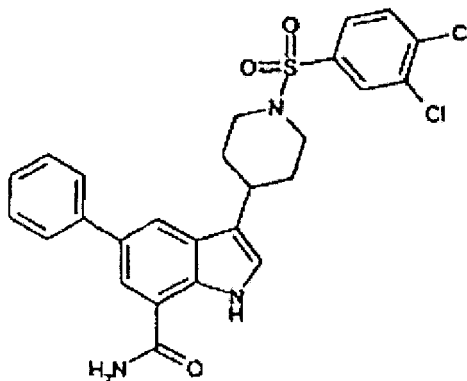
(0,06 ml, 0,4 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (16,2 mg, 31%). CL/EM: m/z 528,4 (M+H), 2,69 min.

(82) 3-{1-[(2,4-diclorofenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



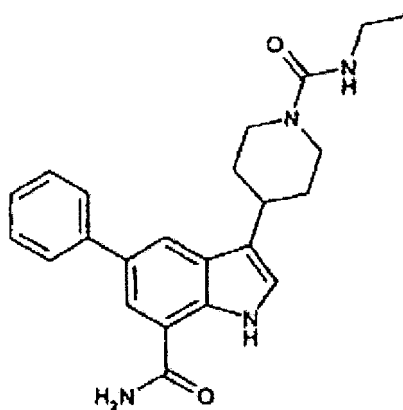
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (32 mg, 0,1 mmol), cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonylo (37 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,4 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (12,6 mg, 24%). CL/EM: m/z 528,2 (M+H), 2,60 min.

(83) 3-{1-[(3,4-diclorofenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (32 mg, 0,1 mmol), cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonylo (37 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,4 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (10 mg, 17%). CL/EM: m/z 528,2 (M+H), 2,75 min.

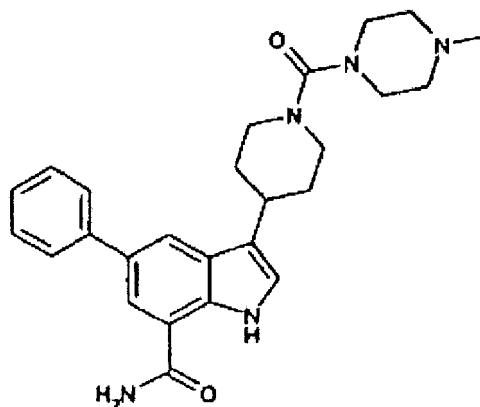
(84) 3-{1-[(etilamino)carbonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

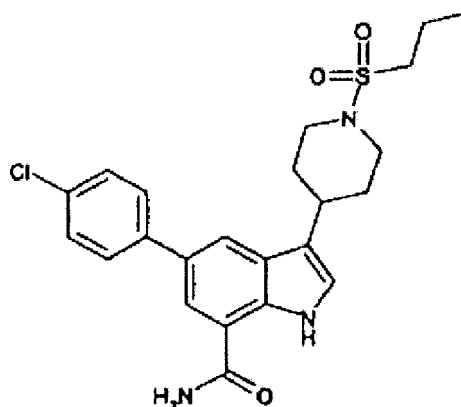
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (50 mg, 0,16 mmol), isocianato de etilo (11,4 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (20 mg, 33%). CL/EM: m/z 391,0 (M+H), 1,94 min.

(85) 3-{1-[(4-[1-piperazinil]carbonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



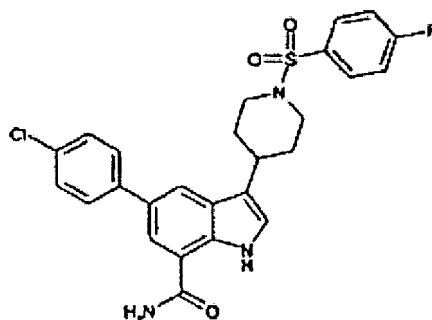
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (50 mg, 0,16 mmol), cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo (37,3 mg, 0,192 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (28 mg, 8%). CL/EM: m/z 446,6 (M+H), 1,63 min.

(86) 5-(4-clorofenil)-3-[1-(propanosulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(4-clorofenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (50 mg, 0,14 mmol), cloruro de 1-propanosulfonyl (0,015 ml, 0,14 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (15,7 mg, 24%). CL/EM: m/z 460,4 (M+H), 2,29 min.

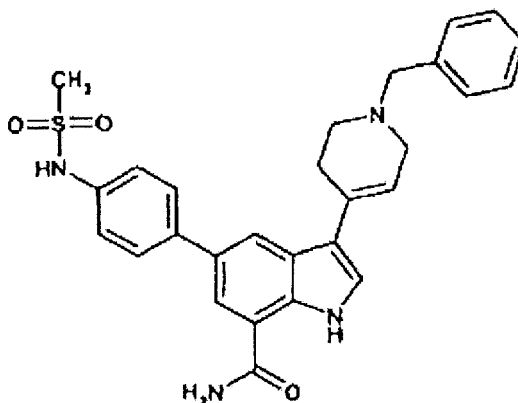
(87) 3-{1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

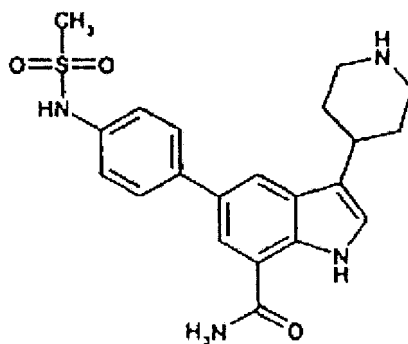
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(4-clorofenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (53 mg, 0,14 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (41 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (6,5 mg, 8%). CL/EM: m/z 512,2,(M+H), 2,66 min.

(88) 5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-3-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida



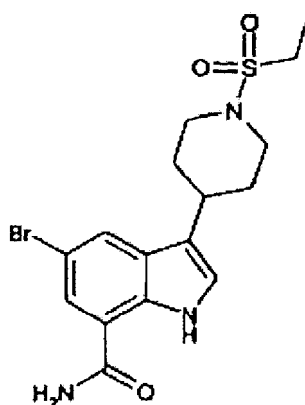
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 50, se hicieron reaccionar 5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida (488 mg, 1,48 mmol), 1-(fenilmetil)-4-piperidinona (0,79 ml, 4,44 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en THF, 17,76 ml, 8,88 mmol) formando el producto deseado que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 94:5:1) (580 mg, 78,4%). CL/EM: m/z 501,2 (M+H), 1,57 min.

(89) 5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del ejemplo 51, se hicieron reaccionar 5-{45-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-3-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida (580 mg, 1,16 mmol), hidróxido de paladio (154 mg) en una mezcla de etanol y ácido acético (75/1,5 ml) formando el producto deseado (163 mg), 20 mg de producto en bruto se purificaron mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) proporcionando 6 mg (30%) de producto puro. CL/EM: m/z 413,4 (M+H), 1,30 min.

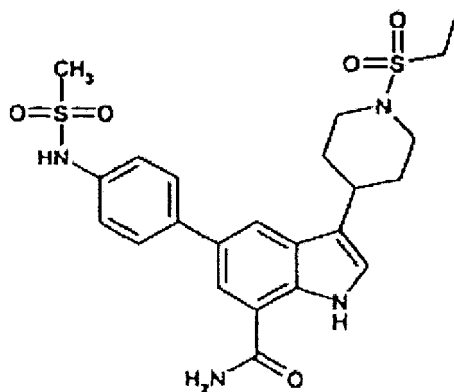
(90) 5-bromo-3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

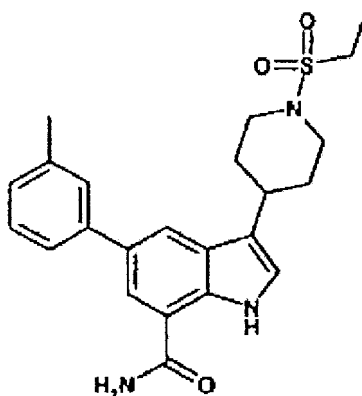
5 Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida (900 mg, 2,8 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,8 mg, 8,4 mmol) y trietilamina (1,6 ml, 11,2 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante extracción en fase sólida en una columna de aminopropilo de 500 mg (International Sorbent Technologies) eluyendo con cloroformo (30 ml x 2) y acetato de etilo (50 ml) (800 mg, 69%), CL/EM: m/z 414,0 (M+H), 2,2 min.

(91) 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida



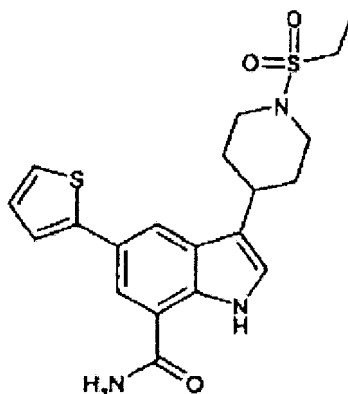
30 A una solución de 5-bromo-3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (1,5 ml/0,5 ml), se añadieron ácido(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)borónico (104 mg, 0,48 mmol), carbonato de cesio (78,2 mg, 0,24 mmol) y acetato de paladio (5,4 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160°C durante 20 min. en un reactor microondas Smith synthesizer. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (6,6 mg, 11%). CL/EM: m/z 505,0 (M+H), 1,58 min.

(92) 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



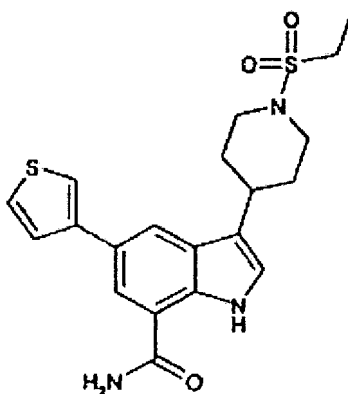
60 A una solución de 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (118 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (3,0 ml/1,0 ml), se añadieron 1-bromo-3-metilbenceno (88,94 mg, 0,52 mmol) y carbonato de cesio (169,4 mg, 0,52 mmol), acetato de paladio (11,7 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó mediante microondas a 160°C durante 30 min. Todo el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2) y la fase orgánica combinada se secó sobre Mg₂SO₄ y se concentró proporcionando un producto en bruto que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) proporcionando producto puro (10 mg, 10%). CL/EM: m/z 426,0 (M+H), 2,10 min.

(93) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(2-tienil)-1H-indol-7-carboxamida



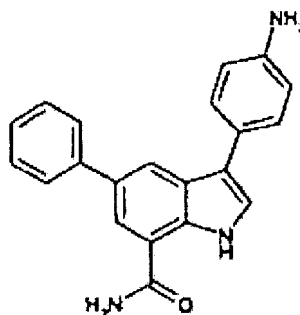
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 3-(4-piperidinil)-5-(2-tienil)-1H-indol-7-carboxamida (53 mg, 0,16 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,022 ml, 0,24 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (16,5 mg, 24%). CL/EM: m/z 418,2 (M+H), 2,21 min.

(94) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-tienil)-1H-indol-7-carboxamida



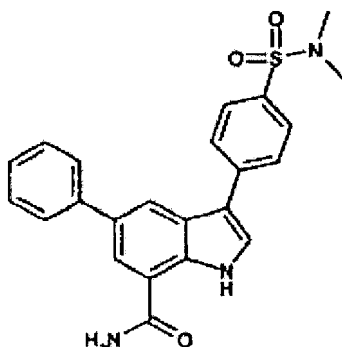
Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 3-(4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1H-indol-7-carboxamida (65 mg, 0,16 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,03 ml, 0,3 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,6 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (11,3 mg, 14%). CL/EM: m/z 418,2 (M+H), 1,90 min.

(95) 3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



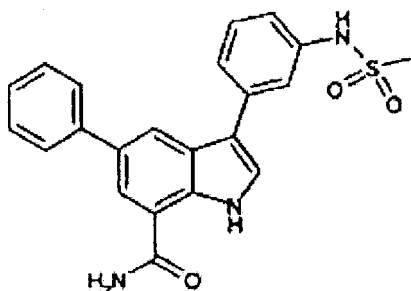
El compuesto del título (15,0 mg) se preparó usando el procedimiento general B con la excepción de que se usó N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (40,0 mg, 0,15 mmol) en lugar de ácido fenilborónico. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-D₄) δ ppm 7,47 (m, 1 H) 7,58 (m, 4 H) 7,85(s, 1H) 7,95 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 8,05 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 8,07 (2, 1 H) 8,24 (s, 1 H) CL/EM m/z 328 (M+1)+ tiempo de retención 1,74 min.

(96) 3-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



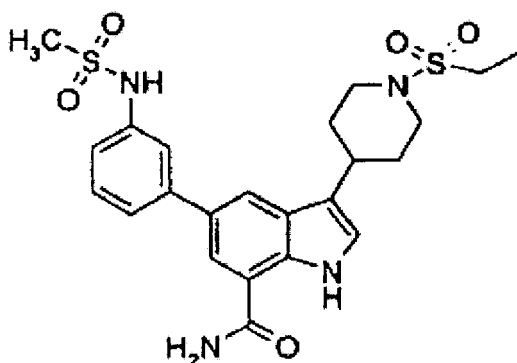
El compuesto del título (10,0 mg) se preparó usando el procedimiento general B con la excepción de que se usó N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (50,0 mg, 0,15 mmol) en lugar de ácido fenilborónico. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD- D_4) δ ppm 2,70 (s, 6H) 7,57 (m, 1 H) 7,68 (m, 4 H) 7,87(s, 1 H) 7,98 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H) 8,04 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H) 8,07 (2, 1H) 8,24 (s, 1 H) CL/EM m/z 421 (M+1)+ tiempo de retención 2,24 min.

(97) 3-{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



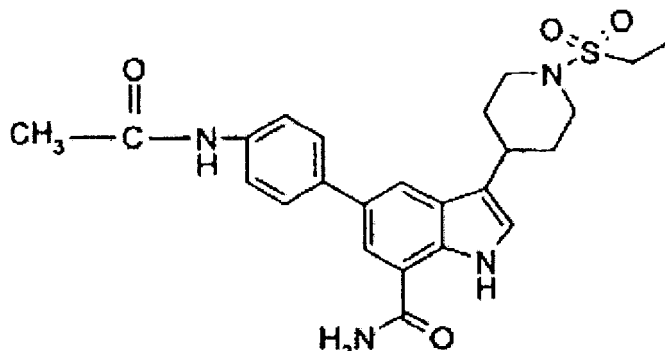
El compuesto del título (13,0 mg) se preparó usando el procedimiento general B con la excepción de que se usó ácido{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}borónico (35,0 mg, 0,15 mmol) en lugar de ácido fenilborónico. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD- D_4) δ ppm 3,05 (s, 3H) 7,27 (m, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,68 (m, 4 H) 7,87(s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,04 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) CL/EM m/z 406 (M+1)+ tiempo de retención 2,04 min.

(98) 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1H-indol-7-carboxamida



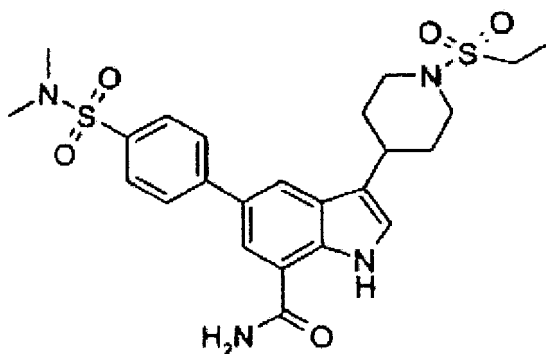
A una solución de 5-bromo-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (ejemplo 90) (50,0 mg, 0,120 mmol), carbonato de cesio (150,0 mg, 0,480 mmol) y ácido{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}borónico (105,0 mg, 0,480 mmol) en dioxano/ H_2O (2 ml/0,7 ml) se burbujeó argón durante 5 minutos antes de añadir $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12,5 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor microondas (Smith synthesizer) durante 20 minutos a 160°C . El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en 1,2 ml de DMSO. La suspensión resultante se filtró y la solución orgánica se purificó por el procedimiento A de la HPLC de fase inversa (agua/ CH_3CN , 0,1% de TFA) proporcionando el compuesto del título 8,0 mg (13%). CL/EM: 505,2. Tiempo de retención: 1,77.

(99) 5-[4-(acetilamino)fenil]-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



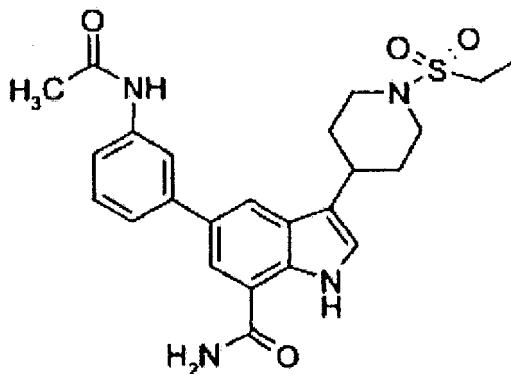
Siguiendo el procedimiento general de ejemplo 98, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (ejemplo 90) (50,0 mg, 0,120 mmol), carbonato de cesio (150,0 mg, 0,480 mmol) y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (125,0 mg, 0,480 mmol) así como Pd(PPh₃)₄ (12,5 mg, 0,012 mmol) proporcionando 19,0 mg (34%) del compuesto del título. CL/EM: 469,4. Tiempo de retención: 1,78.

(100) 5-[4-(dimetilamino)sulfonyl]fenil]-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



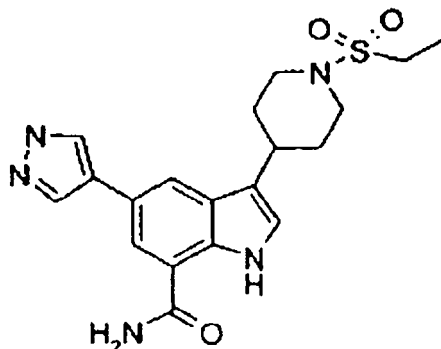
Siguiendo el procedimiento general de ejemplo 98 a excepción de que el tiempo de reacción se fijó en 60 minutos en lugar de 20 minutos, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (ejemplo 90) (50,0 mg, 0,120 mmol), carbonato de cesio (150,0 mg, 0,480 mmol) y N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (150,0 mg, 0,480 mmol) así como Pd(PPh₃)₄ (12,5 mg, 0,012 mmol) proporcionando 20,0 mg (32%) del compuesto del título. CL/EM: 519,4. Tiempo de retención: 1,97.

(101) 5-[3-(acetilamino)fenil]-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



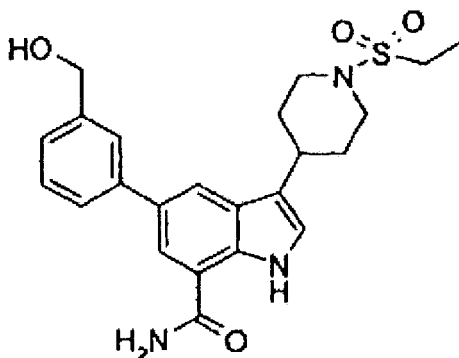
Siguiendo el procedimiento general de ejemplo 98, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (ejemplo 90) (50,0 mg, 0,120 mmol), carbonato de cesio (150,0 mg, 0,480 mmol) y ácido [3-(acetilamino)fenil]borónico (100,0 mg, 0,480 mmol) así como Pd(PPh₃)₄ (12,5 mg, 0,012 mmol) proporcionando 21,0 mg (38%) del compuesto del título. CL/EM: 469,4. Tiempo de retención: 1,76.

(102) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida



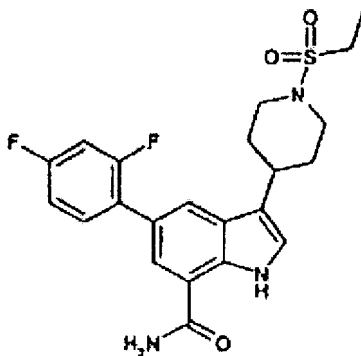
Seguendo el procedimiento general de ejemplo 98, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (ejemplo 90) (50,0 mg, 0,120 mmol), carbonato de cesio (150,0 mg, 0,480 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (96,0 mg, 0,480 mmol) así como Pd(PPh₃)₄ (12,5 mg, 0,012 mmol) proporcionando 3,0 mg (6%) del compuesto del título. CL/EM: 402,2. Tiempo de retención: 1,55.

(103) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[3-(hidroximetil)fenil]-1H-indol-7-carboxamida



Seguendo el procedimiento general de ejemplo 98, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (ejemplo 90) (50,0 mg, 0,120 mmol), carbonato de cesio (150,0 mg, 0,480 mmol) y ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico (72,0 mg, 0,480 mmol) así como Pd(PPh₃)₄ (12,5 mg, 0,012 mmol) proporcionando 32,3 mg (61%) del compuesto del título. CL/EM: 442,4. Tiempo de retención: 1,75.

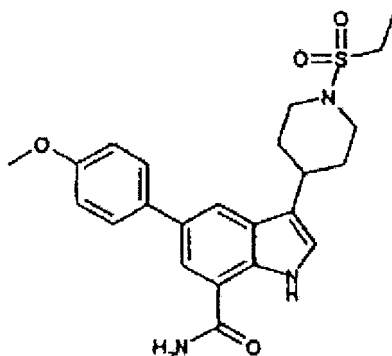
(104) 5-(2,4-difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(2,4-difluorofenil)-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (15 mg, 0,042 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,084 ml, 0,08 mmol) y trietilamina (0,126 ml, 0,02 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (6,0 mg, 32%). CL/EM: m/z 448,2 (M+H), 2,1 min.

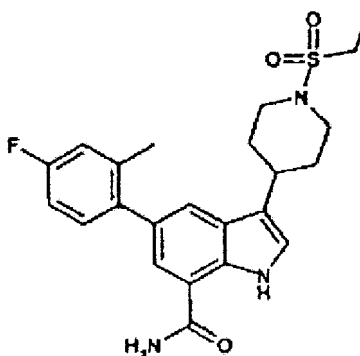
ES 2 317 184 T3

(105) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indol-7-carboxamida



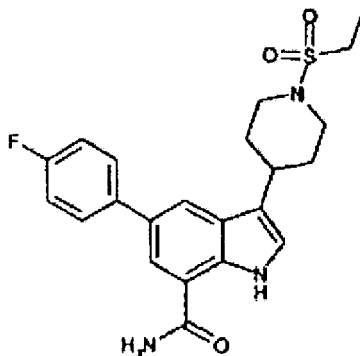
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-[4-(metiloxi)fenil]-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (15 mg, 0,043 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,086 ml, 0,09 mmol) y trietilamina (0,129 ml, 0,03 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (8,5 mg, 45%). CL/EM: m/z 442,2 (M+H), 1,96 min.

(106) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida



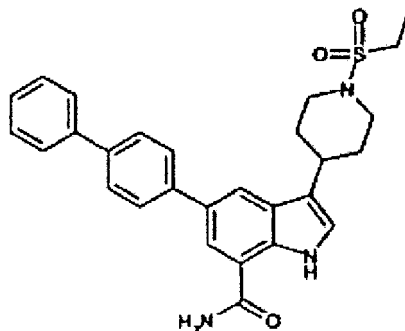
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (15 mg, 0,042 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,084 ml, 0,08 mmol) y trietilamina (0,126 ml, 0,02 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (10,9 mg, 57%). CL/EM: m/z 444,6 (M+H), 2,06 min.

(107) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida



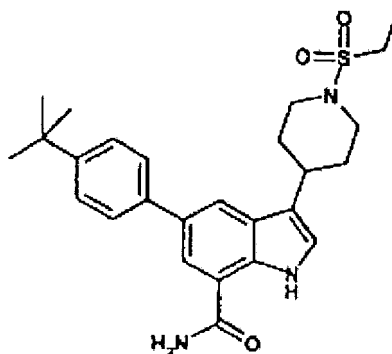
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(4-fluorofenil)-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (15 mg, 0,044 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,09 ml, 0,09 mmol) y trietilamina (0,129 ml, 0,03 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (6,8 mg, 36%). CL/EM: m/z 430,2 (M+H), 2,00 min.

(108) 5-[4-(4-bifenilil)-3-(1-etilsulfonil)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



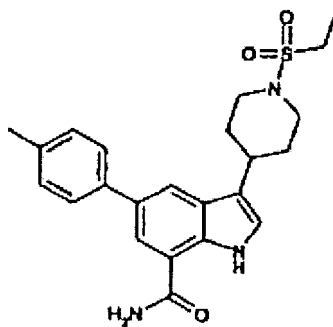
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(4-bifenilil)-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (15 mg, 0,038 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,07 ml, 0,076 mmol) y trietilamina (0,114 ml, 0,015 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (8,0 mg, 43%). CL/EM: m/z 488,0 (M+H), 2,36 min.

(109) 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (15 mg, 0,038 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,07 ml, 0,076 mmol) y trietilamina (0,114 ml, 0,015 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (9,6 mg, 51%). CL/EM: m/z 468,2 (M+H), 2,45 min.

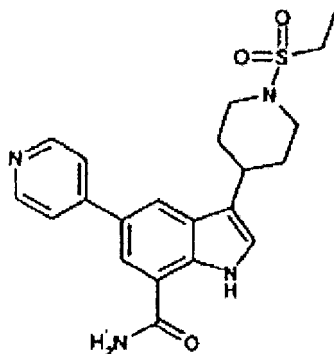
(110) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 73, se hicieron reaccionar 5-(4-metilfenil)-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (15 mg, 0,044 mmol), cloruro de etanosulfonilo (0,09 ml, 0,09 mmol) y trietilamina (0,129 ml, 0,03 mmol) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (7,9 mg, 41%). CL/EM: m/z 426,4 (M+H), 2,15 min.

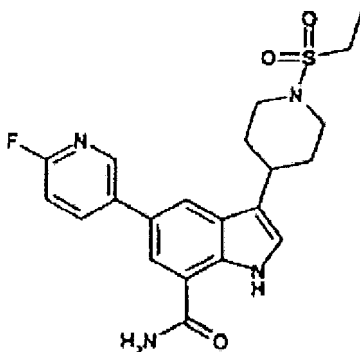
ES 2 317 184 T3

(111) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-piridinil)-1H-indol-7-carboxamida



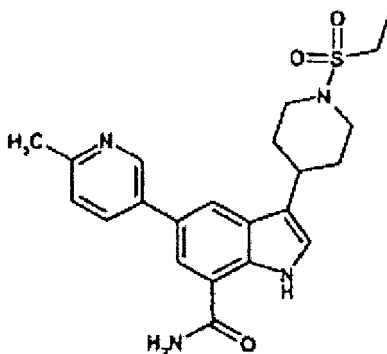
A una solución de 5-bromo-3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (1,5 ml/0,5 ml), se añadió ácido 4-piridinilborónico (60 mg, 0,48 mmol), carbonato potásico (132 mg, 0,96 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg, 0,012 mmol). Después tuvo lugar la reacción por microondas a 150°C durante 20 min. Todo el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2x10 ml). la fase orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (12,7 mg, 25%). CL/EM: m/z 413,4 (M+H), 1,42 min.

(112) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(6-fluoro-3-piridinil)-1H-indol-7-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 111, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (28,6 mg, 0,07 mmol), ácido(4-fluoro-3-piridinil)borónico (39,2 mg, 0,28 mmol) y carbonato potásico (75,5 mg, 0,56 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg, 0,007 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (1,5 ml/0,5 ml) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (11,5 mg, 38%). CL/EM: m/z 431,2 (M+H), 1,88 min.

(113) 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-1H-indol-7-carboxamida

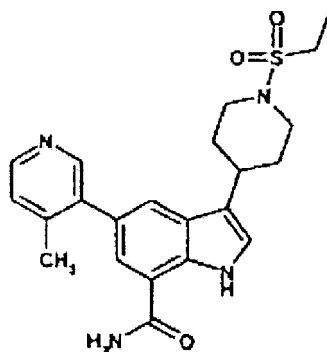


Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 111, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (34 mg, 0,08 mmol), ácido(4-metil-3-piridinil)borónico (43,82 mg, 0,32 mmol) y

ES 2 317 184 T3

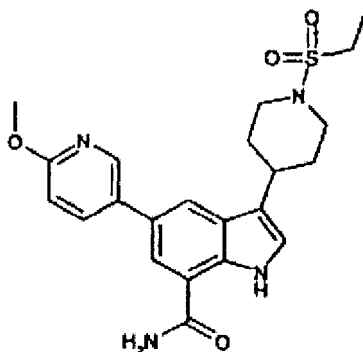
carbonato potásico (88,34 mg, 0,64 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9,52 mg, 0,008 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (1,5 ml/0,5 ml) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (21,7 mg, 62%). CL/EM: m/z 427,2 (M+H), 1,43 min.

(114) 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(4-metil-3-piridinil)-1H-indol-7-carboxamida



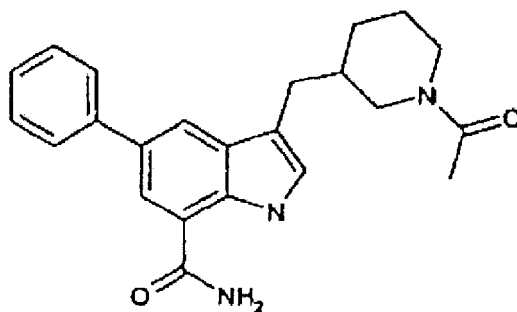
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 111, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-[1-(etanosulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (34 mg, 0,08 mmol), ácido(6-metil-3-piridinil)borónico (43,82 mg, 0,32 mmol) y carbonato potásico (88,34 mg, 0,64 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9,52 mg, 0,008 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (1,5 ml/0,5 ml) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (23 mg, 65%). CL/EM: m/z 427,2 (M+H), 1,32 min.

(115) 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indol-7-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 111, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-[1-(etanosulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (34 mg, 0,08 mmol), ácido(4-metoxi-3-piridinil)borónico (48,94 mg, 0,32 mmol) y carbonato potásico (88,34 mg, 0,64 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9,52 mg, 0,008 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (1,5 ml/0,5 ml) formando el producto deseado que se purificó mediante el procedimiento B de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA) (16,6 mg, 45%). CL/EM: m/z 443,0 (M+H), 1,84 min.

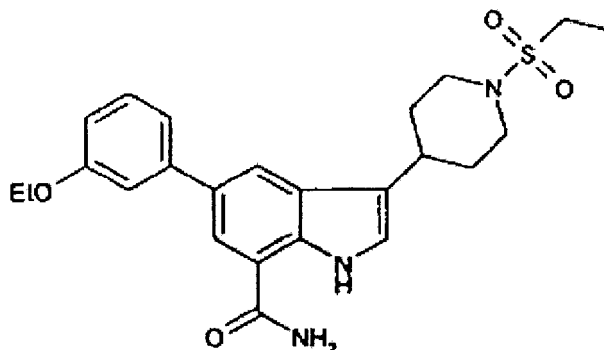
(116) 5-fenil-3-(N-acetil-3-piperidinilmetil)-1H-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

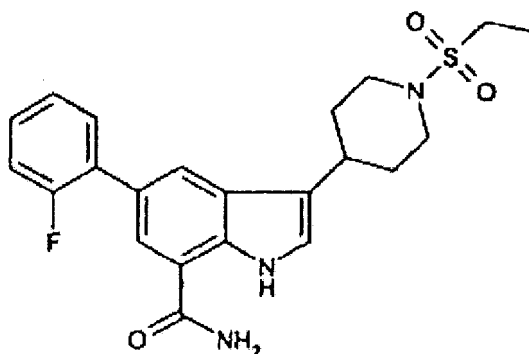
A una solución de 5-fenil-3-(3-piperidinilmetil)-1H-indol-7-carboxamida (ejemplo 68) (50 mg, 150 μ mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se añadió base de Hünig (100 ml, 574 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos después se añadió cloruro de acetilo (10,6 μ l, 150 μ mol) gota a gota. Después de una hora, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se templó a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x10 ml) y la fase orgánica combinada se concentró a vacío. El residuo se purificó por el procedimiento A de la HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto del título (8,3 mg, 15%). CL/EM: 376,2. Tiempo de retención: 2,11.

(117) 5-[3-(etiloxy)fenil]-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



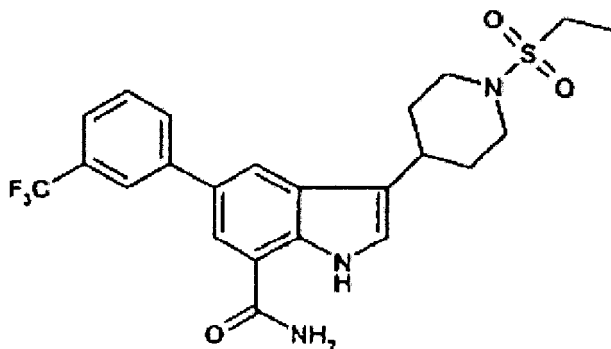
Una solución de K_2CO_3 (40 mg, 0,289 mmol) en H_2O (1,2 ml) se añadió a una suspensión de 5-bromo-3-[1-(etanosulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida (40 mg, 0,0965 mmol) en 1,4-dioxano (2,8 ml) en un vial microondas CEM. Después se añadió ácido 3-etoxifenilborónico (65 mg, 0,386 mmol), seguido de cloro(di-2-nor-bomilfosfino)(2-dimetilaminometilferrocen-1-il)paladio (II) (1 mg, 0,00165 mmol). El vial se tapó y se calentó en un microondas CEM durante 10 min a 160°C. Se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por CL/EM. La mezcla de reacción se concentró con un chorro de nitrógeno a 80°C, y el producto en bruto se disolvió en 1 ml de DMSO. Esta solución se filtró a través de una membrana de PTFE de 0,45 μ m (Acrodisc) y después se purificó mediante HPLC preparativa. Las muestras se purificaron usando un Agilent 1100 Series CL con detección UV y MSD y se recogieron las fracciones. Las soluciones en DMSO de los productos en bruto se inyectaron en una columna ZORBAX Eclipse XDB-C18 (21,2 x 50 mm) y se eluyeron durante 10,6 minutos a un caudal de 20 ml/min. La recogida de las fracciones se desencadenó por la absorción a 214 nm. Se recuperaron 7,9 mg (18%) del compuesto del título. CL/EM ESI R_T 2,19 min MH^+ , 456.

(118) 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(2-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida



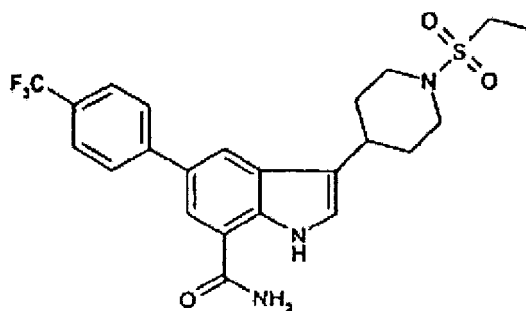
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en ejemplo 117, con la excepción de que se usó ácido 2-fluorofenilborónico (55 mg, 0,386 mmol) en lugar de ácido 3-etoxifenilborónico. CL/EM ESI T_R 2,04 min MH^+ 430.

(119) 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-7-carboxamida



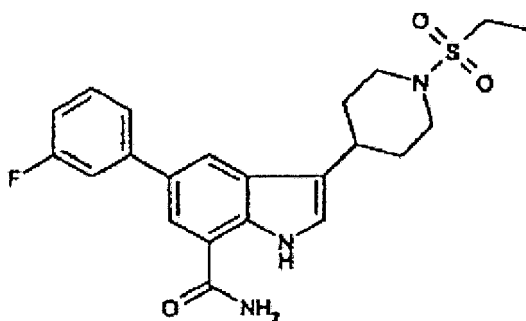
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 117, con la excepción de que se usó ácido(3-trifluorometil)fenilborónico (74 mg, 0,386 mmol) en lugar de ácido 3-etoxifenilborónico. CL/EM ESI R_T 2,27 min MH⁺ 480.

(120) 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-7-carboxamida



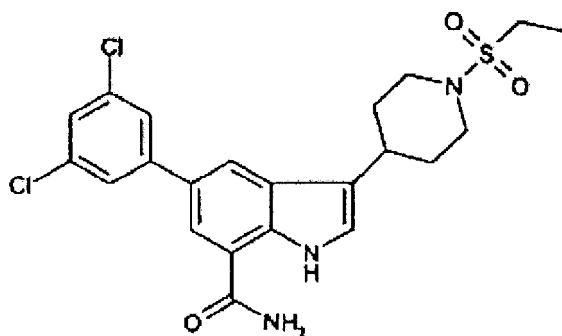
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 117, con la excepción de que se usó ácido(4-trifluorometil)fenilborónico (74 mg, 0,386 mmol) en lugar de ácido 3-etoxifenilborónico. CL/EM ESI R_T 2,28 min MH⁺ 480.

(121) 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida



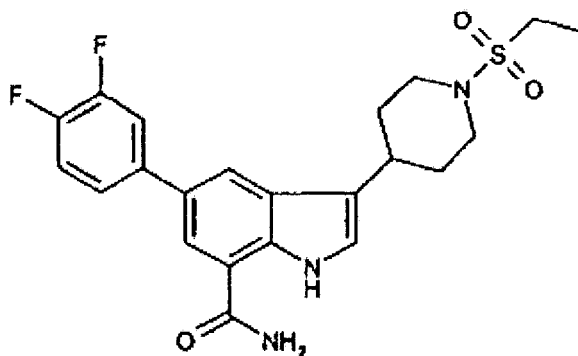
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en ejemplo 117, con la excepción de que se usó ácido 3-fluorofenilborónico (55 mg, 0,386 mmol) en lugar de ácido 3-etoxifenilborónico. CL/EM ESI R_T 2,11 min MH⁺ 430.

(122) 5-(3,5-diclorofenil)-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



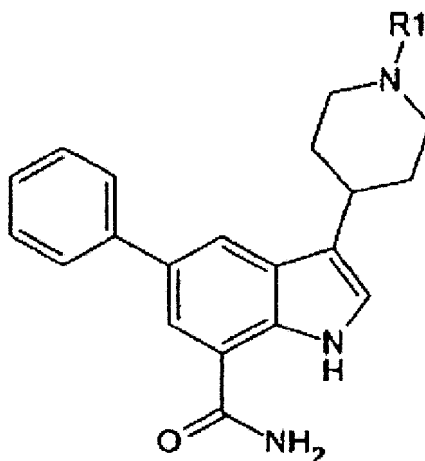
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 117, con la excepción de que se usó ácido 3,5-diclorofenilborónico (75 mg, 0,386 mmol) en lugar de ácido 3-etoxifenilborónico, y el producto en bruto se purificó por el procedimiento A de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA, 10/90 v/v) CL/EM ESI T_R 2,26 min MH⁺ 480.

(123) 5-(3,4-difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



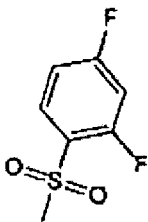
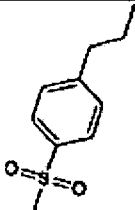
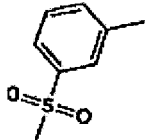
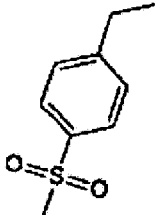
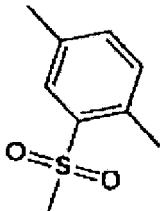
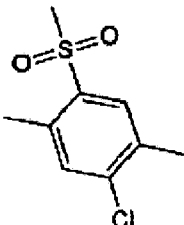
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el procedimiento general, con la excepción de que se usó ácido 3,4-difluorofenilborónico (62 mg, 0,386 mmol) en lugar de ácido 3-etoxifenilborónico, y el producto en bruto se purificó por el procedimiento A de la HPLC de fase inversa (CH₃CN/agua, 0,1% de TFA, 10/90 v/v,) CL/EM ESI T_R 2,17 min MH⁺ 448.

Usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 73, se sintetizaron los ejemplos 124-155. Los compuestos se purificaron mediante extracción en fase sólida en una columna de aminopropilo de 500 mg (International Sorbent Technologies) eluyendo con cloroformo (2 ml) después acetato de etilo (2 ml) proporcionando el compuesto deseado.

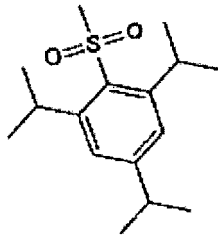
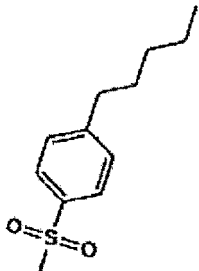
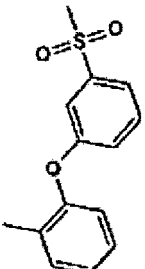
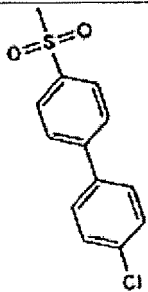
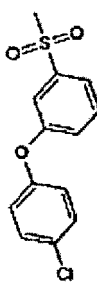


ES 2 317 184 T3

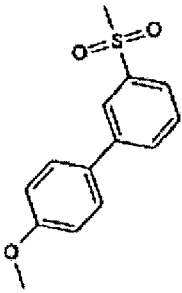
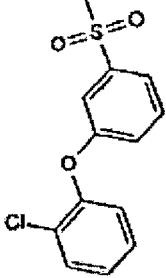
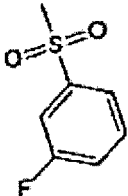
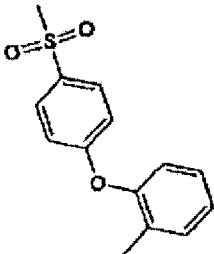
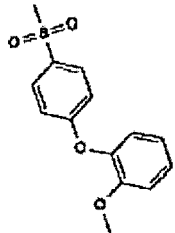
TABLA 1

124		496	2,45
125		502	2,71
126		474	2,56
127		487	2,57
128		487	2,37
129		522	2,75

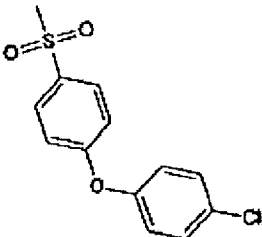
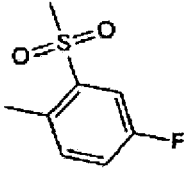
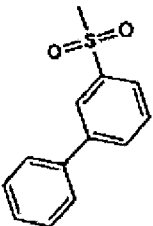
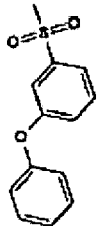
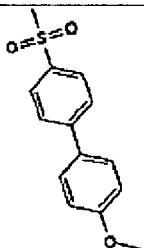
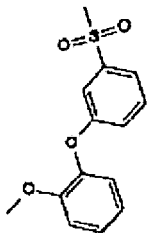
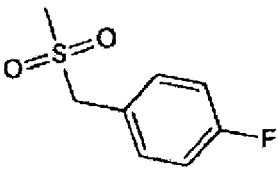
ES 2 317 184 T3

130		586	3,1
131		530	2,97
132		566	2,79
133		570	2,99
134		586	2,8

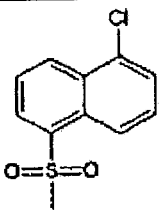
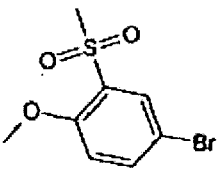
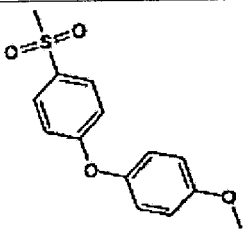
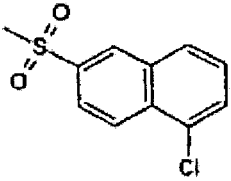
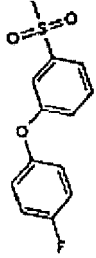
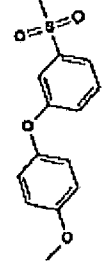
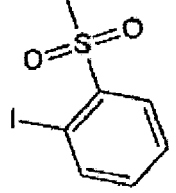
ES 2 317 184 T3

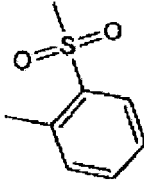
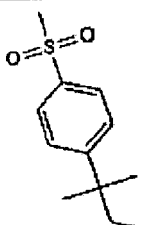
135		566	2,69
136		586	2,76
137		478	2,42
138		566	2,81
139		582	2,68

ES 2 317 184 T3

140		586	2,83
141		492	2,48
142		536	2,72
143		552	2,64
144		566	2,71
145		582	2,62
146		493	3,06

ES 2 317 184 T3

147		544	2,8
148		568	2,52
149		582	2,47
150		544	2,84
151		570	3,07
152		582	3,15
153		586	2,47

154		474	2,43
155		530	2,86

Usando el procedimiento general siguiente, se sintetizaron los ejemplos 156-166. Se añadieron cloro(di-2-norbo-
 milfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (3 mg, 5% en moles) y una solución de K₃PO₄ (2 eq) en
 H₂O (0,1 ml) a una solución de la 5-bromo-indolcarboxamida (24 mg, 0,1 mmol) en dioxano (1 ml). Se añadió el
 ácido aril-borónico (3 eq) y la mezcla se agitó a 90°C durante 18 h y después a temperatura ambiente durante 10
 min. Se añadió cloroformo (1,5 ml) y H₂O (0,5 ml), y se separaron las fases. La fase orgánica se concentró a pre-
 sión reducida, y el residuo en bruto se tomó en cloroformo (1 ml). Se añadió perbromuro de bromhidrato de piridina
 unido a polímero (55 mg, 0,11 mmol, Fluka), y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se filtró, y la resina se
 lavó con cloroformo (1,5 ml) y MeOH (1 ml). El filtrado se concentró, y el producto en bruto se purificó mediante
 HPLC de fase inversa dirigida por masas proporcionando el compuesto deseado. Condiciones de la HPLC dirigida por
 masas:

Las muestras se purificaron usando un Agilent 1100 Serie CL con detección por UV y MSD y recolector de
 fracciones. Las muestras en bruto se disolvieron en una mezcla 1:1 de DMSO/metanol (600 ml) para inyectarlas
 en una columna ZORBAX Eclipse XDB-C18 (21,2 x 50 mm) y se eluyeron durante ~10 min. a un caudal de 20
 ml/min. La recolección de las fracciones se desencadenó por la absorción a 230 nm y la MSD al MH⁺ del compuesto
 deseado.

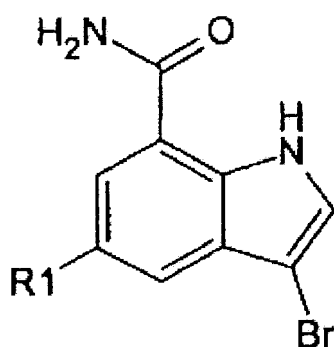
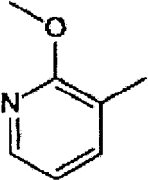
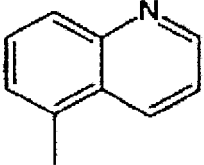
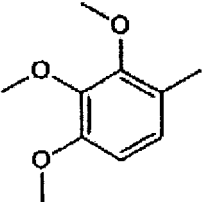
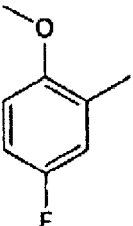
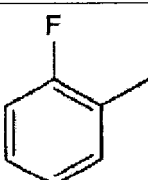
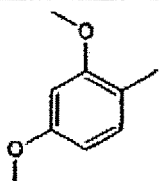
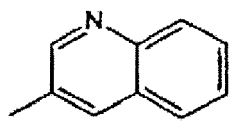
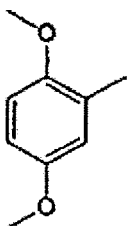
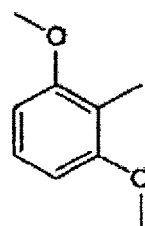
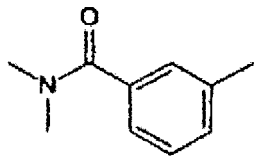
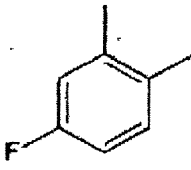
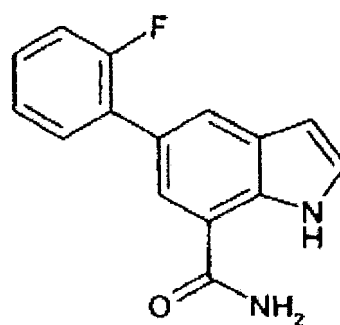


TABLA 2

Ejemplo	R	EM [M+]	Tr (min)
156		345	3,19
157		365	3,07
158		404	3,31
159		362	3,49
160		332	3,51

Ejemplo	R	EM [M+]	Tr (min)
161		374	3,39
162		365	3,41
163		374	3,38
164		374	3,37
165		385	3,03
166		346	3,75

(167) 5-(2-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

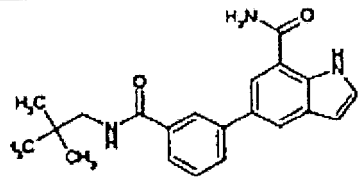
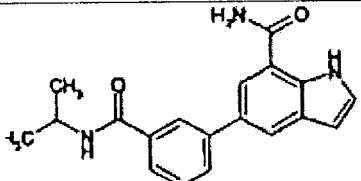
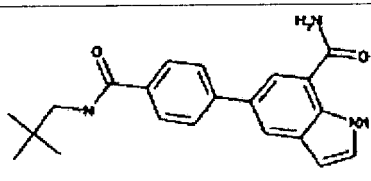
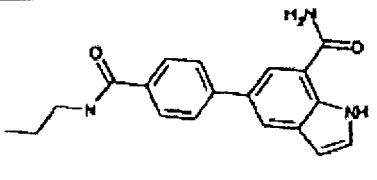
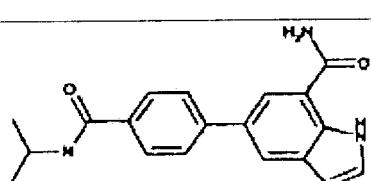
5-Bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (0,050 g, 0,21 mmol), ácido 2-fluorofenil borónico (0,088 g, 0,63 mmol) y fosfato potásico (0,089 g, 0,42 mmol) se trataron con una solución de complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio (II) dinobornilfosfina (0,006 g, 0,0107 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml). Se añadió agua (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 17 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla fría se preabsorbió sobre gel de sílice a vacío y se purificó en un cartucho de SPE de gel de sílice [2 g] eluyendo con un sistema en gradiente de ciclohexano/acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (0,043 g, 81%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,2 (v.brs, 1 H) 8,16 (br.s, 1 H) 7,90,7,86(2 x br.s, 2 H) 7,62(br.t, 1 H) 7,45-7,35 (br.s + m, 3 H) 7,35-7,27 (m, 2 H) 6,55 (dd, 1 H) EM m/z 255 (M+1)⁺ tiempo de retención 3,06 min.

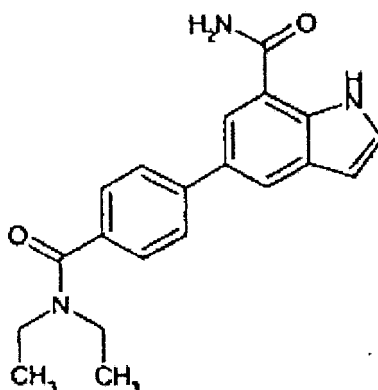
Usando el procedimiento general siguiente, se sintetizaron los ejemplos 168-172. Ácido 4-[7-(aminocarbonil)-1*H*-indol-5-il]benzoico o ácido 3-[7-(aminocarbonil)-1*H*-indol-5-il]benzoico (67 μmol, 18,7 mg) se disolvió en DMF (1 ml) y se trató con HATU (1,12 eq, 75 μmol, 28,5 mg) y DIPEA (3 eq, 0,2 mmol, 35,5 μl). Después de agitar durante 5 minutos se obtuvo una solución que se trató con una amina (1,1 eq, 74 μmol) y se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche. El exceso de disolvente se eliminó usando un genevac y los compuestos en bruto se purificaron usando una carga de aminopropil SPE (500 mg): CHCl₃ (500 μl), elución: CHCl₃ (1500 μl), acetato de etilo (1500 μl) y 20% de metanol:acetato de etilo (1500 μl). Las fracciones de acetato de etilo y metanol:acetato de etilo se combinaron, se concentraron y se purificaron adicionalmente usando MDAP.

Las muestras se purificaron usando un Agilent 1100 Serie CL con detección por UV y MSD y recolector de fracciones. Las muestras en bruto se disolvieron en una mezcla 1:1 de DMSO/metanol (600 μl) para inyectarlas en una columna ZORBAX Eclipse XDB-C18 (21,2 x 50 mm) y se eluyeron durante ~10 min. a un caudal de 20 ml/min. La recolección de las fracciones se desencadenó por la absorción a 230 nm y la MSD al MH⁺ del compuesto deseado.

TABLA 3

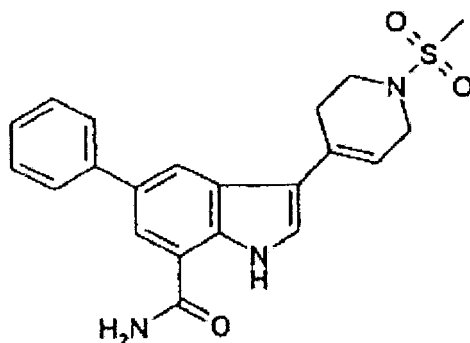
Ejemplo	R	EM [M+]	Tr (min)
168		350	3,24
169		322	2,98
170		350	3,21
171		322	2,96
172		322	2,94

(173) 5-{4-[(diethylamino)carbonil]fenil}-1H-indol-7-carboxamida



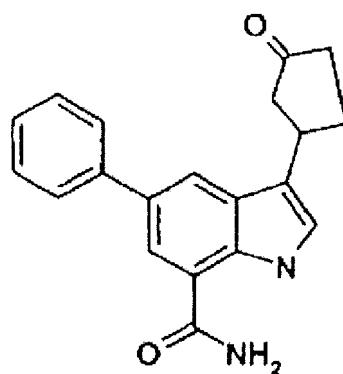
Se disolvió ácido 4-[7-(aminocarbonil)-1H-indol-5-il]benzoico (67 μ mol, 18,7 mg) en DMF (1 ml) y se trató con HATU (1,12 eq, 75 μ mol, 28,5 mg) y DIPEA (3 eq, 0,2 mmol, 35,5 μ l). Después de agitar durante 5 minutos, se obtuvo una solución que se trató con una amina (1,1eq, 74 μ mol) y se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche. El exceso de disolvente se eliminó usando un genevac y los compuestos en bruto se purificaron usando una carga de aminopropil SPE (500 mg): CHCl_3 (500 μ l), elución: CHCl_3 (1500 μ l), acetato de etilo (1500 μ l) y 20% de metanol:acetato de etilo (1500 μ l). Las fracciones se concentraron y la mayor se usó para la caracterización. CL/EM m/z 336 (M+1)⁺ Tr. 3,03 min.

(174) 3-[1-[(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-5-fenil]-1H-indol-7-carboxamida



5-fenil-1H-indol-7-carboxamida (47 mg, 0,0002 mol), 1-(metilsulfonyl)-4-piperidinona (35 mg, 0,0002 mol) y triflato de bismuto (III) (4 mg) se combinaron en acetonitrilo (8 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se preabsorbió sobre sílice, y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un sistema de elución de acetato de etilo/ciclohexano proporcionó el compuesto del título (7 mg) en forma de un sólido blanquecino. EM m/z 395 (M+1)⁺ Tr. 3,21 min.

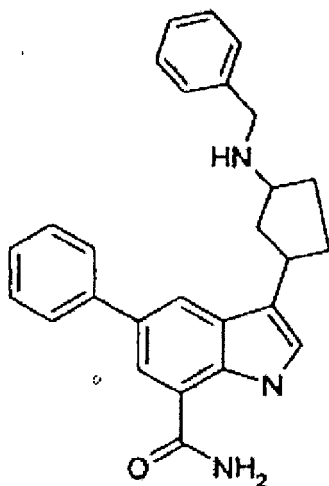
(175) 3-(3-oxociclopentil)-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida



ES 2 317 184 T3

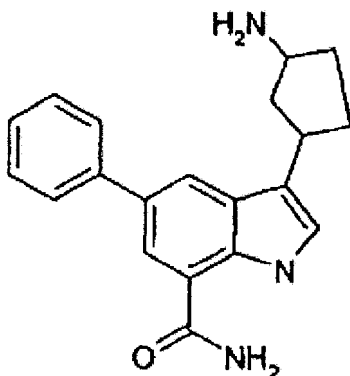
A una solución de 5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (1,0 g, 4,2 mmol) y ciclopentenona (4,24 mmol, 348 mg) en acetonitrilo seco (20 ml) se añadió triflato de bismuto (3% en moles, 0,127 mmol, 83 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se preabsorbió sobre sílice y se purificó en un cartucho de sílice de 20 g Bondelut, eluyendo con diclorometano, después, ciclohexano: acetato de etilo 2:1 proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (600 mg, 45%) CL/EM m/z 401, T.r. 3,2 min.

(176) 5-fenil-3-{3-[(fenilmetil)amino]ciclopentil}-1*H*-indol-7-carboxamida



Una solución de 3-(3-oxociclopentil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida (370 mg, 1,16 mmol) en diclorometano seco que contenía tamices moleculares activados se trató con ácido acético glacial (1eq, 1,16 mmol, 70 mg) seguido de bencilamina (5 eq, 5,8 mmol, 622 mg). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (5 eq, 5,8 mmol, 1,23 g) y se continuó agitando toda la noche. Se añadió metanol (2 ml), diclorometano (10 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 N (10 ml) y las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron filtrando a través de un esmeril hidrófobo y se evaporaron a sequedad proporcionando un aceite amarillo que se purificó en un cartucho de sílice de 20 g Bondelut, eluyendo con diclorometano:amoníaco metanol (2 M) 100:1, después 60:1, proporcionando la separación de isómeros, isómero 1 (135,4 mg) e isómero 2 (185 mg)). El isómero 2 es el compuesto del título en forma de un sólido (185 mg). CL/EM m/z 410, T.r. 2,7 min.

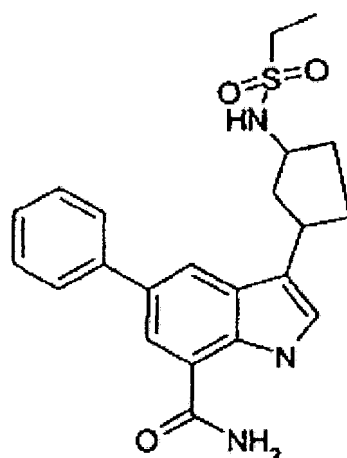
(177) 3-(3-aminociclopentil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida



Se agitó una mezcla que contenía 5-fenil-3-{3-[(fenilmetil)amino]ciclopentil}-1*H*-indol-7-carboxamida (170 mg, 0,42 mmol) formiato de amonio (7 eq, 2,9 mmol, 183 mg) y paladio al 10% sobre carbono (90 mg) en etanol (4 ml) en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La reacción no se había completado, así que se añadieron formiato de amonio (90 mg) y paladio al 10% sobre carbono (50 mg) en etanol (2 ml) a la mezcla y se continuó agitando durante otras 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. (76 mg). CL/EM: m/z 320, Tr. 2,3 min.

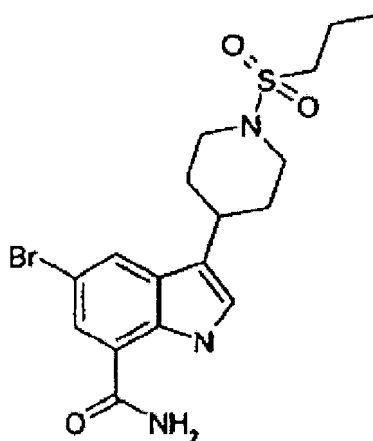
ES 2 317 184 T3

(178) 3-{3-[(etilsulfonyl)amino]ciclopentil}-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida

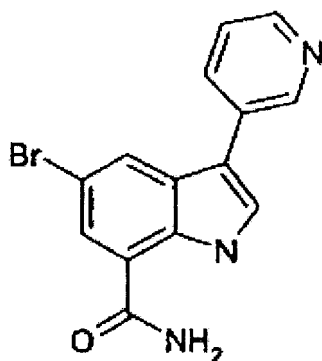


A 3-(3-aminociclopentil)-5-fenil-1H-indol-7-carboxamida (62 mg, 0,19 mmol) se añadió piridina (2 ml) y cloruro de etanosulfonylo (1,2 eq, 0,23 mmol, 30 mg). La solución naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se inactivó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo, después se secó usando un esmeril hidrófobo y se evaporó a sequedad proporcionando un aceite amarillo que después se purificó usando MDAP proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja (10 mg). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,85 (1H, br.s) 8,20 (1H, br.s) 7,99 (2H, s) 7,78 (2H, m) 7,45 (2H, t) 7,38 (1H, br.s) 7,35 (1H, tt) 7,24 (1H, d), 7,14 (1H, s) 3,80 (1H, m) 3,35 (1H, m [+H $_2$ O]) 3,00 (2H, q) 2,5-1,6 (6H, 3xm, 3xCH $_2$) 1,5 (3H, t) CL/EM m/z 412, Tr. 3,12 min.

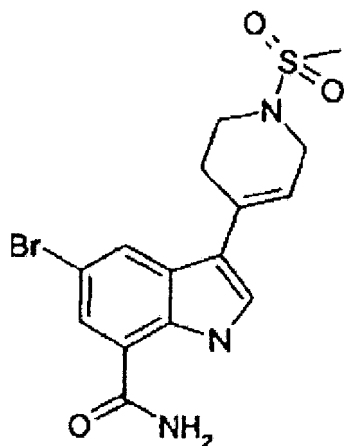
(179) 5-bromo-3-[1-(propilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indol-7-carboxamida



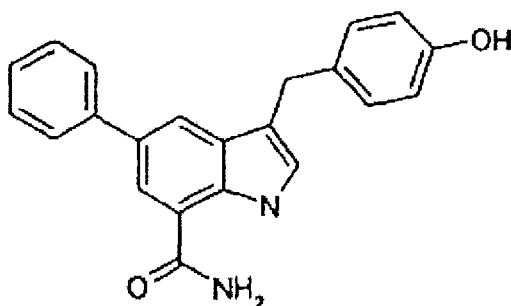
A una solución de 5-bromo-3-(4-piperidinil)-1H-indol-7-carboxamida (406 mg, 1,26 mmol) en piridina (20 ml) se añadió cloruro de propanosulfonylo (200 μl , 2,04 mmol, 1,8 eq). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 90 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y se fraccionó entre NaOH 2 N (200 ml), salmuera (15 ml) y diclorometano (2 x 80 ml) y acetato de etilo (2 x 70 ml). El extracto orgánico combinado se secó y se evaporó a sequedad proporcionando un aceite amarillo oil que se purificó mediante MDAP proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (6,7 mg). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 11,05 (1H, br. s) 8,15 (1H, br. s) 7,95 (1H, br.s) 7,83 (1H, br.s) 7,45 (1H, br. s) 7,18 (1H, s) 3,70 (2H, br.d) 3,05 (2H, m) 2,95 (3H, m) 2,05 (2H, br.d) 1,75 (2H, m) 1,60 (2H, dq) 1,05 (3H, t) CL/EM m/z 426,1, Tr. 3,13 min.

(180) 5-Bromo-3-(3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida

Una solución de 7-[(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)carbonil]-5-bromo-3-(3-piridinil)-1*H*-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (70 mg, 0,11 mmol) en HCl en ácido acético (10 ml, 10 mmol, 90 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30 min. La mezcla resultante se fraccionó entre NaOH 2 N (30 ml), acetato de etilo (2x10 ml), diclorometano (2x10 ml) y salmuera (5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (12,2 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 11,70(1H, br.s) 8,88 (1H,d) 8,48 (1H,br.d) 8,28 (1H, br.s) 8,13 (1H,s) 8,08 (1 H,dt) 7,92 (1H,br.s) 7,80 (1H, s) 7,60 (1H, br.s) 7,45 (1H,dd) CL/EM m/z 318,1, Tr 2,44 min.

(181) 5-bromo-3-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida

Una mezcla de 5-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (55 mg, 0,21 mmol) con 1-(metilsulfonil)-4-piperidinona (112 mg, 0,678 mmol, 3 eq) en metóxido sódico en metanol,(3 ml, 1,5 mmol, 6 eq) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se fraccionó entre NaOH 2 N (40 ml), salmuera (5 ml), diclorometano (2x20 ml) y acetato de etilo (2x15 ml). El extracto orgánico combinado se secó, después se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (4,69 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 11,40 (1H, br, s) 8,20 (1H, br.s) 8,15 (1H, br.s) 7,90 (1H,br.s) 7,55 (1H,br.s) 7,45 (1H,s) 6,15 (1H, t) 3,90 (2H,t) 2,92 (3H,s) 2,60 (2H,br t) CL/EM m/z 398,1, Tr. 2,87 min.

(182) 3-[(4-hidroxifenil)metil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida

Una mezcla de yoduro de [7-(aminocarbonil)-5-fenil-1*H*-indol-3-il]-*N,N,N*-trimetilmetanaminio (54,3 mg, 0,130 mmol), con fenóxido sódico (150 mg, 0,89 mmol, 6,8 eq) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y se purificó en un cartucho de sílice de 5 g Bondelute, eluyendo con acetato de etilo, seguido de purificación en MDAP proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (4,37 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 10,88 (1H, br s) 9,15 (1H, br.s) 7,98 (1H, br.s) 7,88 (1H, br.s) 7,83 (2H, dd) 7,45 (2H, t) 7,30 (1H, tt) 7,90 (3H, m) 6,65 (2H, 1/2AA'BB') 3,98 (2H, s) CL/EM m/z 343,28, Tr. 3,33 min.

10 Datos biológicos

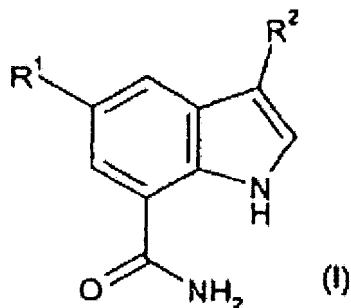
Ensayo de IKK2

IKK2 humana recombinante (restos 1-737) se expresó en baculovirus en forma de una proteína de fusión marcada con GST en el extremo C, y su actividad se evaluó usando un ensayo de transferencia de energía por resonancia fluorescente de resolución temporal (TR-FRET). En resumen, se añadió IKK2 diluida (5 nM final) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, CHAPS 1 mM a pH 7,4 con DTT 1 mM y 0,01% p/v de BSA) a pocillos que contenían diversas concentraciones de compuesto o vehículo DMSO (3% final). La reacción se inició mediante la adición de sustrato GST-IκBα (25 nM final)/ATP (1 μM final), en un volumen total de 30 μl. La reacción se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se terminó mediante la adición de 15 μl de EDTA 50 mM. Se añadió reactivo de detección (15 μl) en tampón (HEPES 100 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM y 0,1% p/v de BSA) que contenía anticuerpo monoclonal contra fosfoerina-IκBα-32/36 12C2 (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, EE. UU.) marcado con quelato de europio W-1024 (Wallac OY, Turku, Finlandia), y un anticuerpo contra GST marcado con APC (Prozyme, San Leandro, California, EE. UU.) y la reacción se incubó durante otros 60 minutos más a temperatura ambiente. El grado de fosforilación de GST-IκBα se midió usando un lector de placas Packard Discovery (Perkin-Elmer Life Sciences, Pangbourne, Reino Unido) en términos de la proporción entre la señal de transferencia de energía específica a 665 nm y la señal de referencia del europio a 620 nm.

Se encontró que todos los ejemplos 1-182 (a excepción de los Ejemplos 3, 32, 33, 35, 65, 81, 83, 154, 157, 158, 159, 161, 163 y 166) y los compuestos marcados como intermedios 7, 24 y 30 tenían una actividad >4,8 en el ensayo identificado anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



en la que R¹ representa H, halógeno, o un grupo -YZ;

Y representa un enlace (es decir está ausente), alquilenos C₁₋₆ o alquenilenos C₂₋₆;

Z representa un grupo arilo o heteroarilo que comprende cada uno 5-14 miembros en el anillo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, hidroxialquilo C₁₋₆, fenilo, O-(CH₂)₁₋₆-fenilo, NHSO₂R³, NHCOR³, CONR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵;

R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente H o alquilo C₁₋₆;

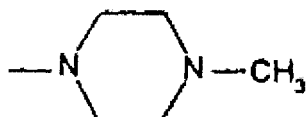
R² representa H, halógeno o un grupo -Y¹Z¹;

Y¹ representa un enlace (es decir está ausente), alquilenos C₁₋₆, alquenilenos C₂₋₆;

Z¹ representa un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, heterociclilo de 5-7 miembros, cicloalquilo C₅₋₇, cicloalquilenos C₅₋₇, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de SO₂R⁶, NHSO₂R⁶,



COR⁷, NR⁷R⁸, SO₂NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno, CONR⁷R⁸, NHCOR⁷, o fenilo (unido directamente o unido mediante un espaciador de alquilenos C₁₋₆, CONH, alquenilenos C₂₋₆ y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan a partir de



alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, OH, halógeno);

R⁶ representa H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n fenilo o -(CH₂)_n naftilo (donde n es 0 ó 1 y cada uno de dichos fenilo o naftilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, NR⁷R⁸, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆), CN o -(O)_p fenilo (donde p es

0 ó 1 y el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆)):

R⁷ y R⁸ representan independientemente un alquilo C₁₋₆, H, alquilenos C₁₋₆ NR⁹R¹⁰;

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente un alquilo C₁₋₆, H;

con la condición de que R¹ y R² no representen ambos H;

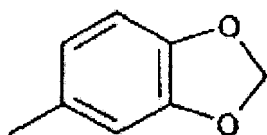
o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es YZ.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Y es un enlace o -CH = CH-.

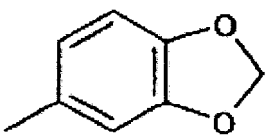
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que Y es un enlace.

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en el que Z es fenilo (que puede no estar sustituido o estar sustituido una o dos veces con sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de alcoxi C₁₋₃, CN, OH, fenilo, -OCH₂ fenilo, NHSO₂R³, NHCOR³, CONR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄) o un grupo heteroarilo que se selecciona a partir de benzofuranilo, quinolinilo,



pirimidinilo, tiofenilo, isoxazolilo, piridinilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente a partir de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno).

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que Z es fenilo (que no está sustituido o está sustituido una vez por un sustituyente que se selecciona a partir de fenilo, OCH₂ fenilo, NHSO₂CH₃, NHCOCH₃, CONH₂, CON(CH₃)₂, Cl, F, OCH₃, CN, OH, CH₂OH, CH₃, C(CH₃)₃) o un grupo heterocíclico que se selecciona a partir de benzofuranilo, quinolinilo,



pirimidinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, isoxazolilo, piridinilo (cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido una vez por un grupo que se selecciona a partir de -OCH₃, CH₃, F).

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que Z es fenilo (que no está sustituido o está sustituido una vez por un sustituyente que se selecciona a partir de fenilo, OCH₂ fenilo, NHSO₂CH₃, NHCOCH₃, CONH₂, CON(CH₃)₂, Cl, F, OCH₃, CN, OH, CH₂OH, CH₃, C(CH₃)₃).

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que Z es fenilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que R² es H o Y¹Z¹.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R² es Y¹Z¹.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que Y¹ es un enlace o alquilenos C₁₋₃.

12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 - 11, en el que Z¹ es fenilo (no sustituido o sustituido por un sustituyente que se selecciona a partir de NHSO₂R⁶, CONR⁷R⁸, CF₃, alcoxi C₁₋₃, SO₂R⁶, NHCOR⁷, SO₂NR⁷R⁸, NR⁷R⁸) o un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (que no está sustituido o está sustituido una vez por un grupo que se selecciona a partir de alquilo C₁₋₃, CH₂ fenilo, SO₂R⁶, CONR⁷R⁸).

ES 2 317 184 T3

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que Z^1 es un heterociclo de 6 miembros sustituido por SO_2R^8 .

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el heterociclo de 6 miembros es 4-piperidilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es YZ y R^2 es H o Br.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo o Br y R^2 es Y^1Z^1 .

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es YZ y R^2 es Y^1Z^1 .

18. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, que se selecciona a partir del grupo constituido por:

5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(4-bifenilil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[4-(acetilamino)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[3-(aminocarbonil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[3-(acetilamino)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[3-(aminosulfonil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-{3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[3-(metiloxi)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(3-cianofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(3-hidroxifenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(3-quinolinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(1-benzofuran-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[(*E*)-2-feniletetil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(5-pirimidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(3-bifenilil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(1-benzofuran-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(1-benzotien-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(2-naftalenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

- 5-(3-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5 5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(2-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 10 5-{2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(5-quinolinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 15 5-(1-naftalenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-bromo-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-yodo-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 20 3,5-difenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 25 5-fenil-3-(3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(4-{[(2-aminoetil)amino]carbonil}fenil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 formiato de 3-[4-({[4-(metiloxi)-3-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino}carbonil)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxa-
 30 mida;
 5-fenil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-bromo-3-yodo-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 3-(1-etil-3-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-fenil-3-(3-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 5-fenil-3-[1-(fenilmetil)-3-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(1-ciclohexen-1-il)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-ciclohexil-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 3-{1-[3-(metiloxi)fenil]etenil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-fenil-3-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 50 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[4-clorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-fenil-3-[1-(propilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 55 3-(1-acetil-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(*N,N*-dimetil- β -alanil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 60 formiato de 3-(1-etil-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(1-metilpirrolidin-2-il)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 65 3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[3-(acetilamino)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

ES 2 317 184 T3

- 3-[4-(etilsulfonyl)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5 3-(hexahidro-1*H*-azepin-4-il)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)hexahidro-1*H*-azepin-4-il]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 10 5-fenil-3-[2-(4-piridinil)etil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{[1-(etilsulfonyl)-4-piperidiniliden]metil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 15 5-fenil-3-(3-piperidinilmetil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-[2-(4-piperidinil)etil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 20 3-{2-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]etil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{[1-(etilsulfonyl)-3-piperidinil]metil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]metil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 25 3-{1-[(2)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 30 3-{fenilsulfonyl-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-(1-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonyl}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 35 3-[1-(etanosulfonyl)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(2-propanosulfonyl)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-[1-(propanosulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 40 5-fenil-3-(1-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(2,4-diclorofenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 45 3-{1-[(3,4-diclorofenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(etilamino)carbonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(4-1-piperazinil)carbonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 50 5-(4-clorofenil)-3-[1-(propanosulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 55 5-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-3-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-bromo-3-[1-(etanosulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 60 3-[1-(etanosulfonyl)-4-piperidinil]-5-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etanosulfonyl)-4-piperidinil]-5-(3-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 65 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(2-tienil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(3-tienil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

ES 2 317 184 T3

- 3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[4-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5 3-[3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-[3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 10 5-[4-(acetilamino)fenil]-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[4-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil]-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[3-(acetilamino)fenil]-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 15 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(2,4-difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 20 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 25 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(4-bifenilil)-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 30 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(4-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(4-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 35 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(6-fluoro-3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(4-metil-3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 40 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-(*N*-acetil-3-piperidinilmetil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 45 5-[3-(etiloxi)fenil]-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 50 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 55 5-(3,5-diclorofenil)-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(3,4-difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-bromo-5-[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 60 5-[2,6-bis(metiloxi)fenil]-3-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-bromo-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 65 3-bromo-5-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- trifluoroacetato de 3-bromo-5-(3-quinolinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

ES 2 317 184 T3

trifluoroacetato de 3-bromo-5-(5-quinolinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[2,5-bis(metiloxi)fenil]-3-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-bromo-5-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-[2,4-bis(metiloxi)fenil]-3-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida;

trifluoroacetato de 3-bromo-5-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-bromo-5-[2,3,4-tris(metiloxi)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(4-cloro-2,5-dimetilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-(1-{(5-bromo-2-(metiloxi)fenil)sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-fenil-3-(1-{[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-(1-{[4-(1,1-dimetilpropil)fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(2-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(2-yodofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(4-pentilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-fenil-3-{1-[(4-propilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(4-etilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(4-{[2-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(4-{[4-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[1-({3-[(4-fluorofenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(3-{[2-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[1-({4-[(4-clorofenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(3-{[4-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

5-fenil-3-(1-{[3-(feniloxi)fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[1-({3-[(4-clorofenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[1-({4-[(2-metilfenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(4'-cloro-4-bifenilil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[1-({3-[(2-metilfenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[1-({3-[(2-clorofenil)oxi]fenil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-{1-[(5-cloro-1-naftalenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-(1-{[4'-(metiloxi)-3-bifenilil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

ES 2 317 184 T3

3-[1-(3-bifenililsulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(1-[(4-fluorofenil)metil]sulfonil)-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5 3-{1-[(5-cloro-2-naftalenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(1-{[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 10 5-(3-{[(2,2-dimetilpropil)amino]carbonil}fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(3-{[(1-metiletil)amino]carbonil}fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 15 5-(4-{[(2,2-dimetilpropil)amino]carbonil}fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-{4-[(propilamino)carbonil]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(4-{[(1-metiletil)amino]carbonil}fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 20 5-{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 25 3-(3-oxociclopentil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-fenil-3-{3-[(fenilmetil)amino]ciclopentil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(3-aminociclopentil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 30 3-{3-[(etilsulfonil)amino]ciclopentil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-bromo-3-[1-(propilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 35 5-bromo-3-(3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-bromo-3-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-[(4-hidroxifenil)metil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 40 5-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 5-bromo-3(4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

o una sal del mismo.

19. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 que se selecciona a partir del grupo constituido por:

3-{1-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(2)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 55 3-{1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 60 3-{fenilsulfonil-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-(1-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 5-fenil-3-(1-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 65 3-{1-[(2,4-diclorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 3-{1-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

ES 2 317 184 T3

- 3-{1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(4-cloro-2,5-dimetilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5 3-(1-{[5-bromo-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 10 3-{1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-(1-{[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-(1-{[4-(1,1-dimetilpropil)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 15 3-{1-[(2-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(2-yodofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(4-pentilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 20 5-fenil-3-{1-[(4-propilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 25 3-{1-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(4-etilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 30 3-{1-[(4-{[2-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(4-{[4-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 35 3-[1-(3-{[4-fluorofenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(3-{[2-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(4-{[4-clorofenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 40 3-{1-[(3-{[4-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-(1-{[3-(feniloxi)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 45 3-[1-(3-{[4-clorofenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(4-{[2-metilfenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-{1-[(4'-cloro-4-bifenilil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 50 3-[1-(3-{[2-metilfenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(3-{[2-clorofenil]oxi}fenil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 55 3-{1-[(5-cloro-1-naftalenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-(1-{[4'-(metiloxi)-3-bifenilil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(3-bifenililsulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 60 3-(1-{[4-fluorofenil]metil}sulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-(1-[(5-cloro-2-naftalenil)sulfonil]-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida; y
- 65 3-(1-{[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;

o una sal del mismo.

20. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 que se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 5 5-fenil-3-[1-(propilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 10 3-{1-[(2-propanosulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-fenil-3-[1-(propanosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 15 5-(4-clorofenil)-3-[1-(propanosulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 20 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[4-(acetilamino)fenil]-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 25 5-[3-(acetilamino)fenil]-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 30 5-(2,4-difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 35 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-(4-bifenilil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 40 5-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 5-[3-(etiloxi)fenil]-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 45 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 50 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 55 5-(3,5-diclorofenil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida; y
- 5-(3,4-difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

o una sal del mismo.

21. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 que se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(2-tienil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 65 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-tienil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(6-fluoro-3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

5 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-metil-3-piridinil)-1*H*-indol-7-carboxamida; y

3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

10 o una sal del mismo.

22. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 que es 5-bromo-3-[1-(etanosulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indol-7-carboxamida o una sal del mismo.

15 23. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 que se selecciona a partir del grupo constituido por:

3-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-5-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida; y

20 5-bromo-3-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1*H*-indol-7-carboxamida;

o una sal del mismo.

25 24. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, o una sal del mismo y uno o más de vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 25. Un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, o una sal del mismo para usar en terapia.

26. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 23 para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de cinasas.

35 27. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-23 para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de IKK2.

40 28. Uso de un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, o una sal del mismo para preparar un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad inapropiada de cinasas.

29. Uso de acuerdo con la reivindicación 28, en el que la actividad inapropiada de cinasas es actividad inapropiada de IKK2.

45 30. Uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que trastorno mediado por la actividad inapropiada de IKK2 es trastornos de reparación tisular e inflamatorios, en particular artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); artrosis, osteoporosis y enfermedades fibróticas; dermatosis, que incluye psoriasis, dermatitis atópica y daños epiteliales inducidos por radiación ultravioleta (UV); enfermedades autoinmunitarias que incluyen lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, rechazo de tejidos y órganos, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, restenosis, diabetes, glomerulonefritis, cáncer, que incluye enfermedad de Hodgkin, caquexia, inflamación asociada a infección y ciertas infecciones víricas, que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome disneico del adulto, y ataxia telangiectasia.

55 31. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el trastorno provocado por IKK2 es un trastorno de reparación tisular o inflamatorio.

32. Uso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el trastorno provocado por IKK2 es artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma o EPOC.

60 33. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el trastorno provocado por IKK2 es asma.

34. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el trastorno provocado por IKK2 es EPOC.

35. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el trastorno provocado por IKK2 es artritis reumatoide.

65 36. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el trastorno provocado por IKK2 se selecciona a partir del grupo constituido por enfermedades autoinmunitarias; rechazo de tejidos u órganos, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, restenosis, diabetes, glomerulonefritis, artrosis, osteoporosis, y ataxia telangiectasia.

ES 2 317 184 T3

37. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el que dicha enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria.

38. Uso de acuerdo con la reivindicación 37, en el que la enfermedad autoinmunitaria es lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, o espondilitis anquilosante, diabetes.

39. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la enfermedad es cáncer y o caquexia.

40. Uso de acuerdo con la reivindicación 39, en el que el cáncer es enfermedad de Hodgkin.