

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 829**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2019 PCT/EP2019/066148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.12.2019 WO19243398**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2019 E 19731283 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2022 EP 3810587**

54 Título: **Alcoxipiridinil indolsulfonamidas sustituidas**

30 Prioridad:

20.06.2018 EP 18178773

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

01.12.2022

73 Titular/es:

**UCB PHARMA GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**PEGURIER, CÉCILE;
PROVINS, LAURENT;
ISIN, EMRE M. y
LEDECQ, MARIE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 929 829 T3

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

DESCRIPCIÓN

Alcoxipiridinil indolsulfonamidas sustituidas

Antecedentes

5 Los receptores acoplados a proteína G (GPCR) constituyen la familia más grande de receptores de membrana en la célula. Transducen señales extracelulares a sistemas efectores intracelulares y están involucrados en una gran variedad de fenómenos fisiológicos, por lo que representan los objetivos más comunes de los fármacos, aunque solo un pequeño porcentaje de los GPCR son el objetivo de las terapias actuales.

10 Los GPCR responden a una amplia gama de ligandos. Debido al progreso en la secuenciación del genoma humano, para aproximadamente el 25% de los más de 400 GPCR (sin incluir los GPCR olfativos) que se han identificado, todavía falta un ligando fisiológicamente relevante definido. Estos receptores se conocen como "GPCR huérfanos". Se espera que la "desorfanización" y la identificación de sus funciones *in vivo* aclaren nuevos mecanismos reguladores y, por lo tanto, revelen nuevos objetivos farmacológicos. Si GPR17 es un receptor huérfano es todavía un tema de debate. Filogenéticamente, GPR17 está estrechamente relacionado con los receptores de nucleótidos P2Y y los receptores de cisteinileucotrieno (CysLT1, CysLT2), con una identidad de secuencia de aminoácidos de entre 15 aproximadamente 30 y aproximadamente 35%, respectivamente.

20 Los análisis mediante transferencia de Northern y RT-PCR de múltiples tejidos indican una expresión predominante de GPR17 en el sistema nervioso central (SNC) (Ciana et al., 2006, EMBO J 25(19): 4615; Blasius et al., 1998, J Neurochem 70(4): 1357) y, además, en el corazón y el riñón, es decir, órganos que normalmente sufren daño isquémico. Se han identificado dos isoformas de GPR17 humano que difieren solo en la longitud de su extremo N-terminal. La isoforma corta GPR17 codifica una proteína de 339 residuos de aminoácidos con siete motivos transmembrana típicos de tipo rodopsina. La isoforma larga codifica un receptor con un extremo N-terminal con una longitud de 28 aminoácidos más (Blasius et al., 1998). GPR17 está altamente conservado en las especies de vertebrados (~ 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con los ortólogos de ratón y rata), lo que puede constituir una característica ventajosa para el desarrollo de ligandos de moléculas pequeñas y modelos animales en 25 el ámbito del descubrimiento de fármacos.

30 En el informe original de desorfanización, GPR17 se identificó como un receptor dual para nucleótidos de uracilo y cisteinil-leucotrienos (cysLT) LTC4 y LTD4, respectivamente, en base a los ensayos de unión de ³⁵SGTPyS e inhibición de cAMP, así como la formación de imágenes de calcio de células individuales (Ciana et al., 2006, *ibidem*). Se proporcionaron pruebas de la funcionalidad de GPR17 en diferentes entornos celulares, como células 1321N1, COS7, CHO y HEK293 (Ciana et al., 2006, *ibidem*). Posteriormente, un estudio independiente confirmó la activación de GPR17 por nucleótidos de uracilo, pero no pudo recapitular la activación por CysLTs (Bened-Jensen y Rosenkilde, 2010, Br J Pharmacol, 159(5): 1092). Sin embargo, informes independientes recientes (Maekawa et al., 2009, PNAS 106(28), 11685; Qi et al., 2013, J Pharmacol Ther 347,1, 38; Hennen et al., 2013, Sci Signal 6, 298) sugirieron la falta de respuesta de GPR17 tanto a los nucleótidos de uracilo como a CysLT en diferentes entornos celulares que expresan 35 GPR17 de manera estable (células 1321N1, CHO, HEK293). También se ha propuesto una función reguladora novedosa para GPR17: GPR17, al coexpresarse con el receptor CysLT1, hizo que el receptor CysLT1 no respondiera a sus mediadores lipídicos endógenos LTC4 y LTD4. Se requieren investigaciones adicionales para probar la farmacología y la función de GPR17 con más profundidad.

40 Los fármacos que modulan la actividad de GPR17 pueden tener efectos neuroprotectores, antiinflamatorios y antiisquémicos y, por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de la isquemia cerebral, cardíaca y renal y del accidente cerebrovascular (documento WO 2006/045476), y/o para mejorar la recuperación de estos eventos (Bonfanti et al., Cell Death and Disease, 2017, 8, e2871).

45 También se cree que los moduladores de GPR17 están involucrados en la ingesta de alimentos, las respuestas de insulina y leptina y, por lo tanto, se afirma que tienen un papel en el tratamiento de la obesidad (documento WO 2011/113032).

50 Además, existe una fuerte evidencia de que GPR17 está involucrado en los procesos de mielinización y que los moduladores negativos de GPR17 (antagonistas o agonistas inversos) pueden ser fármacos valiosos para el tratamiento o alivio de los trastornos de la mielinización como la esclerosis múltiple o la lesión de la médula espinal (Chen et al., Nature neuroscience 2009, 12(11):1398-1406; Ceruti et al; Brain: a journal of neurology 2009 132 (Pt 8): 2206-18; Hennen et al., Sci Signal, 6, 2013, 298; Simon et al J Biol Chem 291, 2016, 705; Fumagalli et al., Neuropharmacology 104, 2016, 82). Más recientemente, dos grupos demostraron que los ratones adultos con inactivación génica de GPR17/- tenían una remielinización más rápida que los compañeros de camada de tipo natural después de la desmielinización inducida por LPC en la médula espinal (Lu et al., Scientific Reports, 2018, 8:4502) o en el cuerpo calloso (Ou et al., J. Neurosci., 2016, 36(41):10560). Esto volvió a confirmar un papel potencialmente 55 crucial en GPR17 en el proceso de remielinización. Por el contrario, se ha demostrado que la activación de GPR17 inhibe la maduración de las células precursoras de oligodendrocitos (CPO) evitando así la mielinización eficaz (Simon et al., anteriormente mencionado). Por lo tanto, la identificación de antagonistas o agonistas inversos de GPR17 potentes y selectivos sería de importancia significativa en el tratamiento de los trastornos de la mielinización.

Se sabe que varias enfermedades graves de la mielinización están causadas por alteraciones en la mielinización, ya sea por una pérdida de mielina (generalmente llamada desmielinización) y/o por la incapacidad del cuerpo de formar adecuadamente la mielina (a veces llamada desmielinización). Las enfermedades de la mielinización pueden ser idiopáticas o secundarias a ciertos eventos desencadenantes como p. ej. una lesión cerebral traumática o infección viral. Las enfermedades de la mielinización pueden afectar principalmente al sistema nervioso central (SNC), pero también pueden afectar al sistema nervioso periférico. Las enfermedades de la mielinización incluyen, entre otras, la esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (también conocida como enfermedad de Devic), leucodistrofias, síndrome de Guillain-Barré y muchas otras enfermedades que se describen con más detalle más adelante (véase también, p. ej., Love, *J Clin Pathol*, 59, 2006, 1151, Fumagalli et al., anteriormente mencionado). Las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y atrofia multisistémica (AMS) también se han asociado recientemente a una disminución de la mielinización (véase, p. ej., Etle et al., *Mol Neurobiol* 53, 2016, 3046; Jellinger y Welling, *Movement Disorders*, 31, 2016; 1767; Kang et al., *Nature Neurosci* 6, 2013, 571; Bartzokis, *Neurochem Res* (2007) 32:1655).

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno progresivo crónico. Es una enfermedad autoinmune inflamatoria que causa daño a los oligodendrocitos, desmielinización y, en última instancia, pérdida axonal, lo que da lugar a un amplio espectro de signos y síntomas de una enfermedad neurológica grave, como p. ej. fatiga, mareos, problemas de movilidad y marcha, dificultades para hablar y tragar, dolor y otros. La EM adopta varias formas, con nuevos síntomas que ocurren en ataques aislados (formas recurrentes) o que aumentan con el tiempo (formas progresivas). Si bien ciertos síntomas pueden desaparecer por completo entre ataques aislados, a menudo persisten problemas neurológicos graves, especialmente a medida que la enfermedad avanza a una forma más progresiva. Según la Asociación Estadounidense de Esclerosis Múltiple, aproximadamente 400 000 personas han sido diagnosticadas con EM en los Estados Unidos y hasta 2,5 millones en todo el mundo, con una estimación de 10 000 casos nuevos diagnosticados anualmente en los Estados Unidos. La esclerosis múltiple es de dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres.

No existe un tratamiento causal conocido o una cura para la esclerosis múltiple o muchas otras enfermedades de la mielinización. Los tratamientos suelen ser sintomáticos y tratan de mejorar la función después de un ataque y prevenir nuevos ataques, abordando el componente inflamatorio de la enfermedad. Dichos fármacos inmunomoduladores suelen ser solo moderadamente eficaces, en particular si la enfermedad progresa, pero pueden tener efectos secundarios y ser mal tolerados. Además, la mayoría de los fármacos disponibles, como los interferones β , el acetato de glatirámico o los anticuerpos terapéuticos, solo están disponibles en forma inyectable y/o solo abordan el componente inflamatorio de la enfermedad, pero no la desmielinización directamente. Otros fármacos, como los corticosteroides, muestran efectos inflamatorios e inmunosupresores bastante inespecíficos, que conducen potencialmente a efectos secundarios crónicos, como los que se manifiestan en el síndrome de Cushing, por ejemplo.

Por lo tanto, existe una gran necesidad de un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de enfermedades de la mielinización, como la EM, preferiblemente un fármaco que sea adecuado para la administración oral. Idealmente, tal fármaco revertiría el proceso de desmielinización al disminuir la desmielinización y/o al promover la remielinización de las neuronas afectadas. Un compuesto químico que disminuya de manera eficaz la actividad del receptor GPR17 podría cumplir estos requisitos.

Sin embargo, solo se conocen unos pocos compuestos químicos que modulan eficazmente la actividad de GPR17.

El documento WO 2005/103291 propone moléculas endógenas de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y porfobilinógeno (PBG) como ligandos activadores de GPR17, describe los efectos analgésicos de un agonista de GPR17 y propone el uso de agonistas de GPR17 para tratar el dolor neuropático y como herramientas en los ensayos de detección de GPR17. Sin embargo, la afinidad informada de 5-ALA y PBG es bastante baja y las cantidades necesarias en los ensayos son significativas, es decir, en el rango micromolar de tres dígitos para 5-ALA o incluso en el rango mM para PBG, lo que hace que ambos compuestos no sean adecuados para su uso en ensayos de cribado rutinarios o incluso para la terapia. Además, el PBG es un compuesto reactivo químicamente inestable que se descompone rápidamente después de la exposición al aire y la luz, por lo que no es práctico manipularlo de forma rutinaria. Por lo tanto, estos compuestos no ofrecen un punto de partida prometedor para desarrollar moduladores de GPR17 negativos terapéuticamente eficaces.

Montelukast y pranlukast se desarrollaron originalmente como antagonistas de los receptores de leucotrienos y recientemente se descubrió que también actúan sobre el receptor GPR17 (Ciana et al., *EMBO J.* 2006, 25, 4615-4627). Sin embargo, los resultados posteriores en un ensayo funcional fueron contradictorios para montelukast (Hennen et al., 2013, *ibidem*), mientras que la inhibición farmacológica de GPR17 con pranlukast promueve la diferenciación primaria de oligodendrocitos de ratón (Hennen et al., 2013, *ibidem*) y de rata (Ou et al., *J. Neurosci.* 36, 2016, 10560-10573). Pranlukast incluso fenocopia el efecto de la depresión de GPR17 en un modelo de lisolecitina de desmielinización focal porque tanto los ratones de tipo natural tratados con pranlukast como los ratones con inactivación génica de GPR17 muestran un inicio más temprano de la remielinización (Ou, *ibidem*). Estos resultados apoyan firmemente la hipótesis de que los inhibidores de GPR17 ofrecen potencial para el tratamiento de enfermedades desmielinizantes animales/humanas.

Sin embargo, la afinidad de montekulast y prankulast hacia GPR17 se halla solo en el rango micromolar alto (Köse et al., ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 326-330). Dada la alta unión a proteínas de ambos compuestos y su escasa penetración en el cerebro, es poco probable que puedan alcanzar concentraciones libres suficientemente altas para unirse a los receptores GPR17 en cantidades adecuadas para la terapia humana. Además, los resultados obtenidos *in vivo* con estos compuestos son difíciles de interpretar debido a su confusa alta afinidad por los receptores CYSLT1.

El documento US 8.623.593 describe ciertos ácidos indol-2-carboxílicos como agonistas de GPR17 y su uso en ensayos de cribado. Sin embargo, estos derivados son todos agonistas potentes y no son adecuados para regular a la baja la actividad de GPR17 según sea necesario en el tratamiento de los trastornos de la mielinización como la EM. Además, esta clase de activadores de GPR17 no atraviesa suficientemente la barrera hematoencefálica debido a los grupos carboxilo fácilmente ionizables y, por lo tanto, no fueron compuestos principales adecuados para desarrollar moduladores negativos de GPR17. Véase también Baqi et al., Med. Chem. Commun., 2014, 5, 86 y Köse et al., 2014, *ibidem*.

El documento WO 2010/054307 describe métodos y moléculas para promover la diferenciación de precursores de oligodendrocitos para su uso, p. ej. en la esclerosis múltiple. Los compuestos que contienen sulfonamida bifenílica y/o piperazina no contienen el resto piridinilo ni indolilo de los compuestos de la presente descripción.

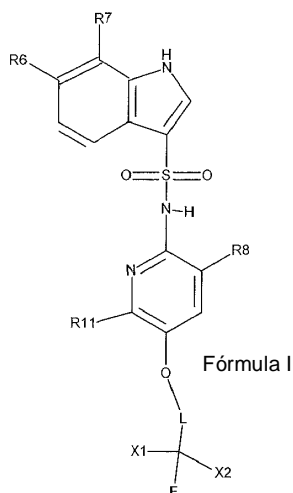
El documento WO 2013/167177 propone ciertos compuestos de feniltriazol y benzodiazepina como antagonistas de GPR17. Sin embargo, los compuestos descritos se seleccionaron únicamente en base a los resultados del cribado *in silico* y no se proporcionaron datos biológicos en absoluto. Los inventores de la presente solicitud no han podido confirmar hasta el momento la actividad moduladora del antagonista de GPR17 de ninguno de los supuestos ligandos propuestos por los autores de la anterior solicitud de patente. Por lo tanto, existe la necesidad de identificar moduladores potentes, preferentemente moduladores negativos, más preferentemente agonistas inversos de GPR17, que sean capaces de disminuir eficazmente la actividad de GPR17, preferentemente tras la administración oral.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que actúan como moduladores negativos del receptor GPR17. En una realización preferida, los compuestos actúan como agonistas negativos del receptor GPR17, inhibiendo así un GPR17 constitutivamente activo.

Los inventores de la presente solicitud han descubierto ahora que las piridin-2-ilindolsulfonamidas con ciertos sustituyentes fluoroalcoxi en la posición para del piridilo en combinación con sustituyentes específicos en la posición "R7" y con al menos dos sustituciones adicionales en otras dos posiciones de la molécula central de indolpiridilsulfonamida, como se define específicamente en la presente memoria, proporcionan muy buena actividad inhibitoria de GPR17 junto con propiedades mejoradas. Por ejemplo, la adición de sustituyentes específicos en "R7" como se describe en la presente memoria disminuye de manera eficaz la inducción de CYP 450-1A2, que a menudo se asocia con esta subclase específica de compuestos si R7 es hidrógeno, mientras que el sustituyente fluoroalcoxi en la posición para del piridilo proporciona ciertas ventajas farmacocinéticas, como una menor unión a proteínas plasmáticas en comparación con otros sustituyentes que incluyen, p. ej., los halógenos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula I



donde

R6 se selecciona de fluoro, cloro, fluorometilo y fluorometoxi,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo, fluoroetilo, fluorometoxi y fluoroetoxi,

R8 es fluoro o metoxi,

R11 es hidrógeno, fluoro o metoxi,

5 L es un enlace, o un enlazador seleccionado de $-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-O-$,

X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro,

y las sales, solvatos, isótopos y cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización se refiere a compuestos de Fórmula I,

donde

10 R6 se selecciona de cloro, fluorometilo y fluorometoxi,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi,

R8 es fluoro o metoxi,

R11 es hidrógeno, fluoro o metoxi,

L es un enlace, o un enlazador seleccionado de $-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-O-$,

15 X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro,

y las sales, solvatos, isótopos y cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización se refiere a compuestos de Fórmula I,

donde

20 R6 se selecciona de cloro, monofluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi,

R8 es fluoro o metoxi,

R11 es hidrógeno, fluoro o metoxi,

L es un enlace, o un enlazador seleccionado de $-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-O-$,

25 X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro,

y las sales, solvatos, isótopos y cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R6 es cloro.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R6 es fluoro.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R6 es fluorometilo, preferiblemente difluorometilo.

30 Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 se selecciona de fluorometilo, ciclopropiloxi, fluoro y cloro.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 es fluorometilo, preferiblemente difluorometilo.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 es fluorometoxi, preferiblemente difluorometoxi o trifluorometoxi.

35 Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 es cloro.

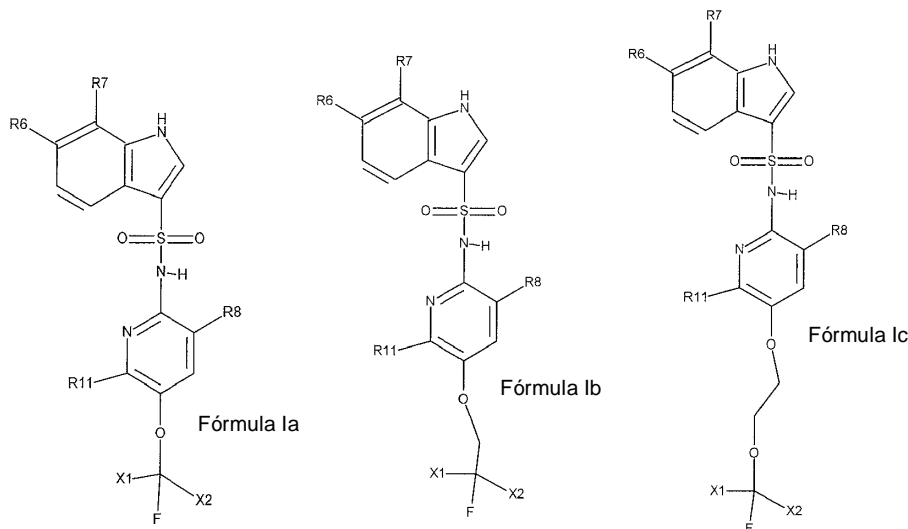
Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 es fluoro.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 es ciclopropiloxi. Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 es ciclopropilo.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R11 es fluoro o hidrógeno. Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R11 es metoxi.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en la que X1 es hidrógeno.

- 5 Una realización se refiere a compuestos de Fórmula I, en donde L se selecciona de (a) un enlace (b) -CH₂- y (c) -CH₂-CH₂-O-, y dicho compuesto tiene por tanto una estructura según las Fórmulas Ia, Ib o Ic, en las que cualquier sustituyente tiene el significado descrito anteriormente para la fórmula I.

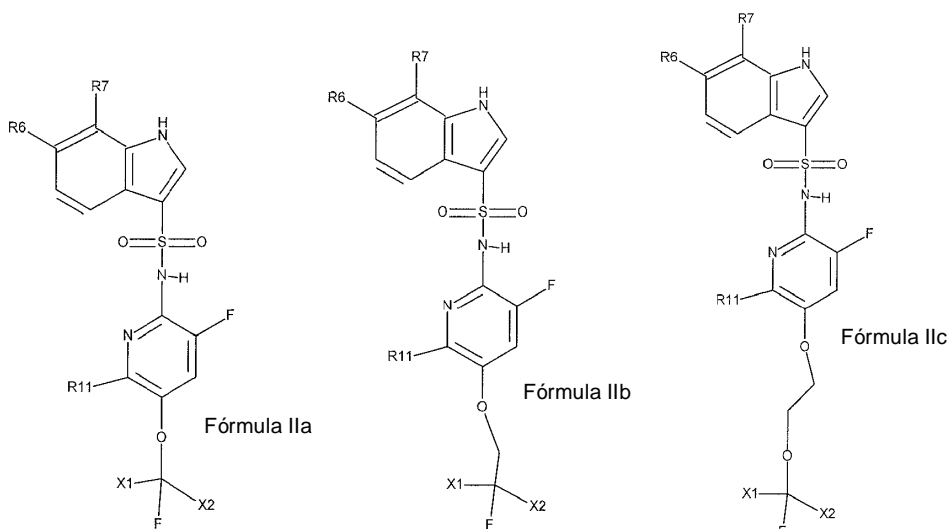


- 10 Una realización se refiere a un compuesto que tiene una de las Fórmulas Ia, Ib o Ic, donde R6 se selecciona de cloro y fluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo. R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y fluoro

X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro.

- 15 Una realización se refiere a los compuestos de Fórmula I como se describieron anteriormente, en donde R8 es fluoro y en donde L se selecciona de (a) un enlace (b) -CH₂- y (c) -CH₂-CH₂-O-, y dicho compuesto tiene por tanto una estructura según las Fórmulas IIa, IIb o IIc,



donde todos los demás sustituyentes son como se describieron anteriormente.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, que tienen una de las fórmulas IIa, IIb o IIc, en donde

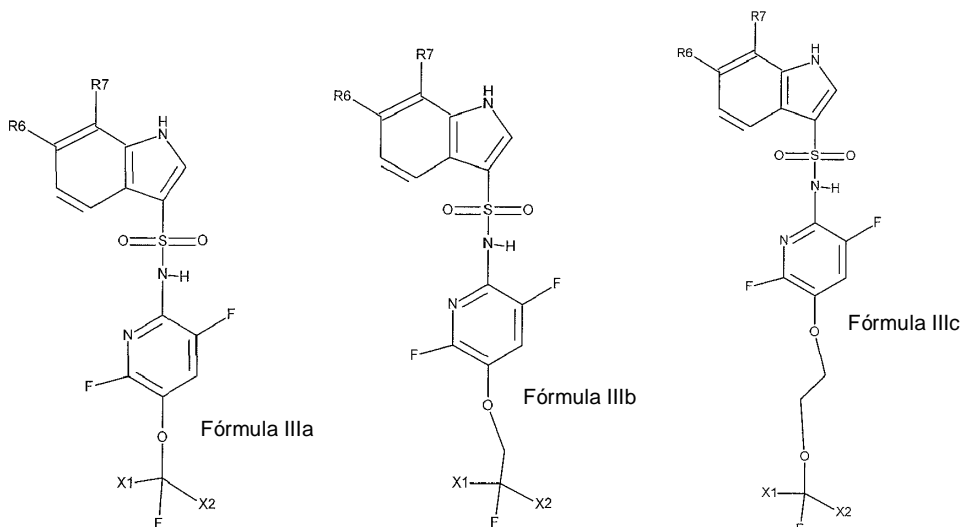
R6 se selecciona de fluoro, cloro y fluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi,

R11 es hidrógeno, metoxi o fluoro, preferiblemente metoxi o fluoro,

5 X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro, donde preferiblemente X1 es hidrógeno y X2 es fluoro.

Una realización se refiere a los compuestos de fórmula I como se describieron anteriormente, donde R8 y R11 son ambos fluoro y donde L se selecciona de (a) un enlace (b) $-CH_2-$ y (c) $-CH_2-CH_2-O-$, y dicho compuesto tiene por tanto una estructura de acuerdo con la fórmula IIIa, IIIb o IIIc,



10 donde todos los demás sustituyentes son como se describieron anteriormente.

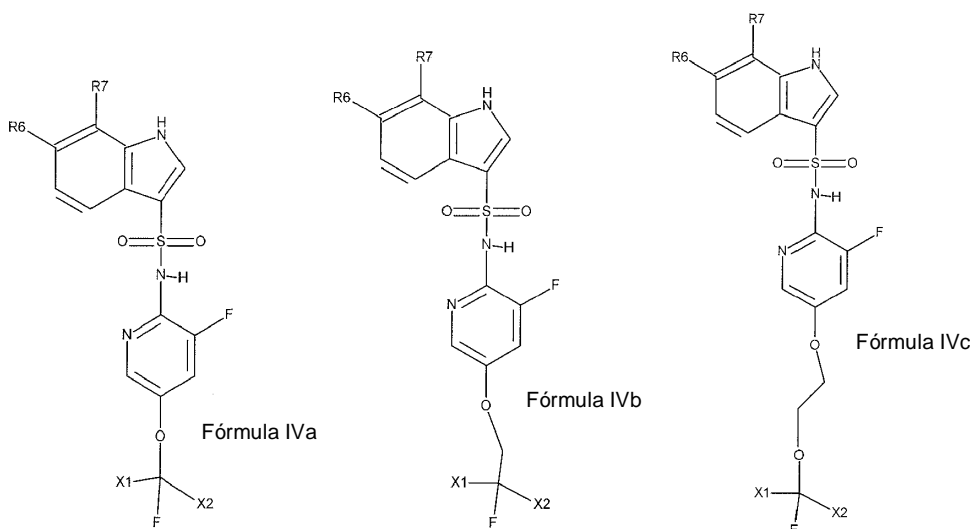
Una realización se refiere a compuestos de fórmulas IIIa, IIIb o IIIc, en donde

R6 se selecciona de fluoro, cloro y fluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi,

15 X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro, y sus sales, solvatos, isótopos y cocrystal farmacéuticamente aceptables.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, donde R8 es fluoro, R11 es hidrógeno y donde L se selecciona de (a) un enlace (b) $-CH_2-$ y (c) $-CH_2-CH_2-O-$, y dicho compuesto tiene por tanto una estructura de acuerdo con la fórmula IVa, IVb o IVc,



donde todos los demás sustituyentes son como se describieron anteriormente.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula IVa, IVb o IVc, en donde

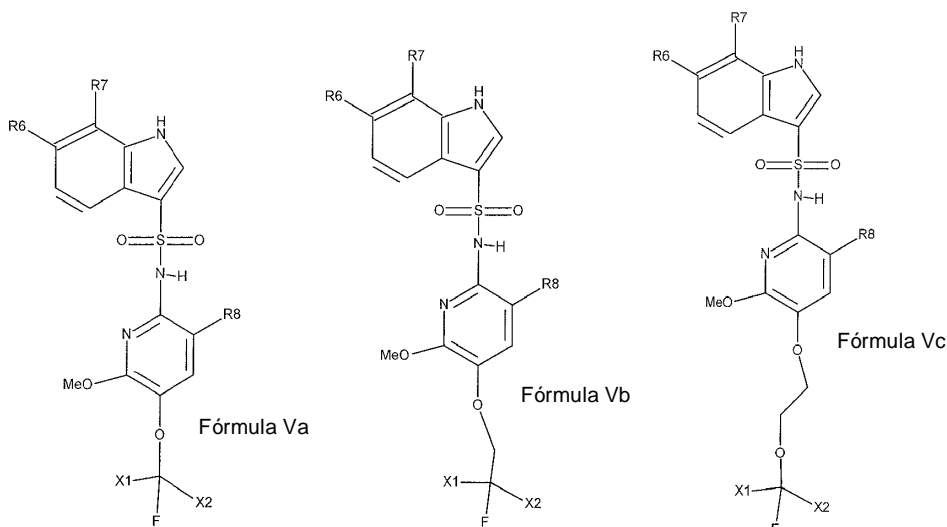
R6 se selecciona de fluoro, cloro y fluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi,

5 X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro,

y las sales, solvatos, isótopos y cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización se refiere a los compuestos de fórmula I como se describieron anteriormente, donde R11 es metoxi y donde L se selecciona de (a) un enlace (b) -CH₂- y (c) -CH₂-CH₂-O-, y dicho compuesto tiene una estructura según la fórmula Va, Vb o Vc:



10

donde todos los demás sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una realización, en los compuestos de fórmula Va, Vb y Vc,

R6 se selecciona de fluoro, cloro, fluorometilo y fluorometoxi,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi,

15 R8 es fluoro o metoxi, preferiblemente fluoro, y

X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro.

En una realización, en los compuestos de fórmula Va, Vb y Vc,

R6 se selecciona de cloro, monofluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo,

20 R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi,

R8 es fluoro o metoxi, preferiblemente fluoro,

X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro, donde, en una realización, X2 es preferiblemente hidrógeno,

y las sales, solvatos, isótopos y cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En una realización preferida, en los compuestos de fórmula Va, Vb y Vc,

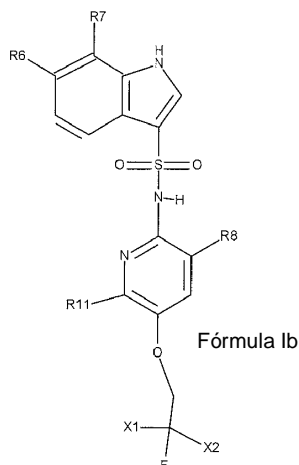
R6 se selecciona de cloro, monofluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi y fluorometilo, R8 es fluoro,

X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro, donde, en una realización, X2 es preferiblemente hidrógeno,

y las sales, solvatos, isótopos y cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula I, en donde L es -CH₂-, y dicho compuesto tiene una estructura de acuerdo con la fórmula Ib



donde

R6 se selecciona de fluoro, cloro, fluorometilo y fluorometoxi,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi,

10 R8 es fluoro o metoxi,

R11 es hidrógeno, fluoro o metoxi,

X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro,

y las sales, solvatos, isótopos y cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización preferida se refiere a los compuestos de fórmula Ib, en la que

15 R6 se selecciona de cloro y fluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi

R8 es fluoro o metoxi,

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y fluoro,

X1 es hidrógeno y X2 es hidrógeno o fluoro

20 Una realización preferida se refiere a los compuestos de fórmula Ib, en la que

R6 se selecciona de cloro y fluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi

R8 es fluoro,

R11 se selecciona de hidrógeno y fluoro,

25 X1 es hidrógeno y X2 es hidrógeno o fluoro.

Una realización preferida se refiere a los compuestos de fórmula Ib, en la que

R6 se selecciona de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de cloro, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi

R8 es fluoro,

R11 se selecciona de hidrógeno y fluoro,

X1 es hidrógeno y X2 es hidrógeno o fluoro.

Una realización preferida se refiere a los compuestos de fórmula Ib, en la que

5 R6 se selecciona de fluoro, cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropiloxi y fluorometilo,

R8 es fluoro,

R11 se selecciona de metoxi y fluoro,

X1 es hidrógeno y X2 es hidrógeno o fluoro.

10 Una realización preferida se refiere a los compuestos de fórmula Ib, en la que

R6 se selecciona de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de cloro, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi

R8 es fluoro,

R11 es metoxi,

15 X1 es hidrógeno y X2 es hidrógeno o fluoro.

Una realización preferida se refiere a los compuestos de fórmula Ib, en la que

R6 se selecciona de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de cloro, ciclopropiloxi y difluorometilo,

R8 es fluoro,

20 R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y fluoro, y es preferiblemente metoxi,

X1 es hidrógeno y X2 es hidrógeno o fluoro.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula Ib, en la que

R6 se selecciona de cloro y difluorometilo,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropiloxi, difluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

25 R8 es metoxi,

R11 se selecciona de hidrógeno y fluoro,

X1 es hidrógeno y X2 es hidrógeno o fluoro.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R6 es difluorometilo.

30 Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R7 es cloro.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R7 es fluoro.

35 Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R7 es difluorometilo.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R8 es fluoro.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R8 es fluoro y R11 es metoxi.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R8 es fluoro y R11 es hidrógeno.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R8 y R11 son ambos fluoro.

- 5 Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R8 es metoxi.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R8 es metoxi y R11 es fluoro.

- 10 Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R8 es metoxi y R11 es hidrógeno.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R11 es fluoro.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R11 es hidrógeno.

- 15 Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde R11 es metoxi.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde X1 y X2 son ambos hidrógeno.

- 20 Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula Ib como se describieron anteriormente donde X1 es hidrógeno y X2 es fluoro.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, Va, Vb o Vc, en donde

R6 es cloro,

- 25 R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi, y se selecciona preferiblemente de cloro, ciclopropiloxi y difluorometilo,

y donde X1 es hidrógeno y X2 es hidrógeno o fluoro.

Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, Va, Vb o Vc, en donde

R6 es difluorometilo

- 30 R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi, y se selecciona preferiblemente de cloro, ciclopropiloxi y difluorometilo,

y donde X1 es hidrógeno y X2 es hidrógeno o fluoro.

Una realización se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente, donde X1 es hidrógeno y X2 es fluoro.

- 35 Una realización se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente, donde X1 y X2 son ambos hidrógeno.

Una realización preferida se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R6 es cloro.

Una realización preferida se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R6 es difluorometilo.

- 40 Una realización preferida se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R7 es cloro.

Una realización preferida se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R7 es fluoro.

Una realización preferida se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R7 es difluorometilo.

Una realización se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R7 es monofluorometilo.

- 45 Una realización se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R7 es trifluorometilo.

Una realización se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R7 es ciclopropiloxi.

Una realización se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R7 es monofluorometoxi.

Una realización se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R7 es difluorometoxi.

Una realización se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente donde R7 es trifluorometoxi.

5 Una realización preferida se refiere a un compuesto seleccionado de

6,7-dicloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-metoxipiridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

7-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-[2-(difluorometoxi)etoxi]-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

10 N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoropiridin-2-il]-6-(difluorometil)-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-7-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-(difluorometoxi)-3-metoxipiridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

6,7-dicloro-N-[5-(difluorometoxi)-3-metoxipiridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

15 6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoropiridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

7-cloro-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

6-(difluorometil)-7-fluoro-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-7-(difluorometil)-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6,7-dicloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoropiridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

20 6,7-dicloro-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoropiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-7-ciclopropil-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

25 6-cloro-7-ciclopropiloxi-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

y las sales, solvatos, isótopos y cocristales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por claridad, cualquier definición de un compuesto como se describió anteriormente en la presente memoria también incluye cualquier sal, solvato, isótopo y cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en terapia.

30 Una realización se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en el tratamiento o alivio de un trastorno desmielinizante.

Una realización se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en el tratamiento o alivio de la esclerosis múltiple.

35 Una realización se refiere a un método para tratar un trastorno desmielinizante, que incluye, pero sin limitación, la esclerosis múltiple, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la presente memoria.

Una realización se refiere a composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Otra realización preferida se refiere a los compuestos de la presente invención que comprenden al menos un isótopo ¹⁸F, preferiblemente en la posición de un átomo de flúor como se indica en uno de los compuestos descritos en la

5 presente memoria. A modo de ejemplo no limitante, en el compuesto 6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida, descrito en la presente memoria, al menos uno de los cuatro átomos de flúor puede estar representado por un isótopo ^{18}F . Esto es aplicable igualmente a otros compuestos que contienen flúor descritos en la presente memoria. Estos compuestos que contienen ^{18}F se pueden usar preferiblemente como trazadores de PET.

Otra realización preferida se refiere a los compuestos de la presente invención que comprenden al menos un isótopo ^{11}C , preferiblemente en la posición de un átomo de carbono como se indica en la presente memoria. Estos compuestos que contienen ^{11}C se pueden usar preferiblemente como trazadores de PET.

10 Otra realización preferida se refiere a los compuestos de la presente invención que comprenden al menos un isótopo ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I , preferiblemente en la posición de un átomo de halógeno como se indica en la presente memoria. Los compuestos que contienen ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I pueden usarse preferiblemente como trazadores de SPECT.

Aplicación terapéutica y diagnóstica

En un aspecto, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria, para el uso en la terapia o el diagnóstico, particularmente en la terapia de animales, en particular seres humanos.

15 Debido a sus propiedades de modulación de GPR17, los compuestos de la presente invención pueden usarse como medicina y pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades del sistema SNC.

Una realización de la presente descripción, por lo tanto, es un compuesto como se describe en la presente memoria para el uso como medicamento, en particular para el uso como medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada con GPR17.

20 Una enfermedad o trastorno asociado con GPR17 es una enfermedad que está asociada con una disfunción del sistema de señalización de GPR17 tal como, por ejemplo, una sobreexpresión y/o hiperactividad de los receptores GPR17. Sin pretender limitarse por ninguna teoría, la actividad de GPR17 puede aumentar, extenderse o alterarse de otro modo en ciertos tejidos, por ejemplo, en las células progenitoras de oligodendrocitos (CPO) o durante la maduración de los oligodendrocitos, potencialmente debido a la activación de estímulos endógenos como, por ejemplo, ejemplo, factores de inflamación. La alta actividad de GPR17 puede impedir la diferenciación de los oligodendrocitos y una mielinización eficiente, promoviendo así la aparición o el desarrollo adicional de una enfermedad de la mielinización (véase Chen et al., anteriormente mencionado). Los moduladores negativos de GPR17 pueden promover así la mielinización al disminuir o apagar la actividad de GPR17 y al apoyar la maduración de las CPO hasta oligodendrocitos productores de mielina (véase, por ejemplo, Simon et al., anteriormente mencionado).

30 En un aspecto preferido, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria, para el uso en la terapia o el diagnóstico para el uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno o síndrome seleccionado de y/o asociado con un trastorno de la mielinización, en particular un trastorno desmielinizante, como el del sistema nervioso central. En una realización, los compuestos de la presente invención se usan para promover, estimular y/o acelerar la remielinización en un animal que lo necesite. En una realización, la remielinización asociada con la administración de un compuesto de la presente invención evitará o tratará una enfermedad desmielinizante tal como, pero sin limitación, la esclerosis múltiple.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de un trastorno o síndrome asociado con daño al tejido cerebral, un trastorno cerebrovascular y ciertas enfermedades neurodegenerativas.

40 Recientemente, se han asociado estrechamente los trastornos neurodegenerativos con una pérdida de mielinización. En consecuencia, se cree que la funcionalidad conservada oligodendrogial y de la mielina es un prerrequisito crucial para la prevención de la degeneración axonal y neuronal (véase, por ejemplo, Etle et al., anteriormente mencionado). Por lo tanto, los moduladores negativos de GPR17 pueden representar una excelente opción de tratamiento para cualquier enfermedad neurodegenerativa asociada con la desmielinización y/o con una mielinización alterada, como p. ej. ELA, AMS, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson.

45 En un aspecto particular preferido, los compuestos de la presente invención pueden usarse por tanto en la prevención y/o el tratamiento de un trastorno de la mielinización central o periférico, en particular de un trastorno de la mielinización del sistema nervioso central. En un aspecto, los compuestos de la presente invención se usan en el tratamiento y/o la prevención y/o el diagnóstico de un trastorno de la mielinización mediante administración oral. En una realización preferida, el trastorno de la mielinización a tratar con los compuestos de la presente invención es un trastorno desmielinizante.

Los ejemplos de dichos trastornos de la mielinización a tratar y/o prevenir con los compuestos actualmente descritos son, en particular,

- esclerosis múltiple (EM), incluidas sus diversas subformas,

- neuromielitis óptica (también conocida como enfermedad de Devic),
- neuritis óptica inflamatoria crónica recidivante, encefalomiелitis diseminada aguda,
- leucoencefalitis hemorrágica aguda (LHA),
- leucomalacia periventricular
- 5 - desmielinización debida a infecciones virales, p. ej. por VIH o leucoencefalopatía multifocal progresiva,
- mielinólisis central pontina y extrapontina,
- desmielinización debida a daño traumático del tejido cerebral, incluida la desmielinización inducida por compresión, p. ej. por tumores
- 10 - desmielinización en respuesta a hipoxia, accidente cerebrovascular o isquemia u otras enfermedades cardiovasculares,
- desmielinización debida a la exposición a dióxido de carbono, cianuro u otras toxinas del SNC
- enfermedad de Schilder,
- esclerosis concéntrica de Baló,
- Encefalopatía perinatal y
- 15 - Enfermedades Neurodegenerativas que incluyen, en particular,
 - o Esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
 - o Enfermedad de Alzheimer (EA).
 - o Atrofia multisistémica
 - o Enfermedad de Parkinson
 - 20 o Ataxia espinocerebelosa (AEC), también conocida como atrofia espinocerebelosa
 - o Enfermedad de Huntington
- trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar (véase, p. ej., Fields, Trends Neurosci 31, 2008, 361; Tkachev et al., Lancet 362, 2003, 798).
- 25 - enfermedades de la mielinización periférica como leucodistrofias, neuropatías desmielinizantes periféricas, síndrome de Dejerine-Sottas o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

El tratamiento o la prevención de una enfermedad del SNC tal como una enfermedad desmielinizante también incluye el tratamiento de los signos y síntomas asociados con dicha enfermedad.

Por ejemplo, el uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento y/o la prevención de la EM también incluye el tratamiento y/o la prevención de los signos y síntomas asociados con la EM, como los efectos negativos sobre los nervios ópticos (pérdida de visión, visión doble), columnas dorsales (pérdida de sensibilidad), tracto corticoespinal (debilidad espástica), vías cerebelosas (falta de coordinación, disartria, vértigo, deterioro cognitivo), fascículo longitudinal medial (visión doble en la mirada lateral), tracto espinal del trigémino (entumecimiento o dolor facial), debilidad muscular (alteración de la deglución, control de la vejiga o del intestino, espasmos) o efectos psicológicos asociados con la enfermedad subyacente, como depresión, ansiedad u otros trastornos del estado de ánimo, debilidad general o insomnio.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son para el uso en el tratamiento de los signos y síntomas de una enfermedad de la mielinización, en particular una enfermedad desmielinizante tal como la esclerosis múltiple; dichos signos y síntomas de la EM incluyen, pero sin limitación, el grupo de pérdida de la visión, deterioro de la visión, visión doble, pérdida o deterioro de la sensibilidad, debilidad tal como debilidad espástica, descoordinación motora, vértigo, deterioro cognitivo, entumecimiento facial, dolor facial, alteración de la deglución, alteración del habla, alteración del control de la vejiga y/o el intestino, espasmos, depresión, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, insomnio y fatiga.

En una realización preferida, los compuestos de la presente invención son para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple. La EM es una enfermedad de la mielinización heterogénea y puede manifestarse en una variedad de formas y etapas diferentes, que incluyen, entre otras, EM recurrente-remitente, EM secundaria progresiva, EM primaria

progresiva, EM recurrente progresiva, cada una según la actividad y la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la presente invención son para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple en sus diversas etapas y formas, como se describe en la presente memoria.

5 En un aspecto, los compuestos de la presente invención son para el uso en el tratamiento y/o la prevención de la neuromielitis óptica (también conocida como enfermedad de Devic o síndrome de Devic). La neuromielitis óptica es un trastorno complejo caracterizado por inflamación y desmielinización del nervio óptico y la médula espinal. Muchos de los síntomas asociados son similares a los de la EM e incluyen debilidad muscular, en particular de las extremidades, sensibilidad reducida y pérdida del control de la vejiga.

10 En un aspecto, los compuestos de la presente invención son para el uso en la prevención y/o el tratamiento de la ELA. La ELA se ha asociado recientemente con la degeneración de los oligodendrocitos y una mayor desmielinización, lo que sugiere que la ELA es una enfermedad de interés para los moduladores negativos de GPR17 (Kang et al., anteriormente mencionado; Fumagalli et al., *Neuropharmacology* 104, 2016, 82).

15 En un aspecto, los compuestos de la presente invención son para el uso en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Está bien descrito que la enfermedad de Huntington está asociada con una mielinización alterada (Bartzokis et al., anteriormente mencionado; Huang et al., *Neuron* 85, 2015, 1212).

En un aspecto, los compuestos de la presente invención son para el uso en la prevención y/o el tratamiento de la atrofia multisistémica. Recientemente, la AMS se asoció estrechamente con la desmielinización (Ettle, anteriormente mencionado; Jellinger, anteriormente mencionado), lo que sugiere las estrategias de remielinización para tratar o prevenir la AMS.

20 En un aspecto, los compuestos de la presente invención son para el uso en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Recientemente se ha observado que la EA está asociada con un aumento de la muerte celular de los oligodendrocitos y la desmielinización focal, y que representa un proceso patológico en la EA (Mitew et al., *Acta Neuropathol* 119, 2010, 567),

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente memoria, en particular de una enfermedad de la mielinización como la EM, neuromielitis óptica, ELA, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer u otras, mediante la administración a un sujeto que lo necesite, incluido un paciente humano, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

30 En otro aspecto, el compuesto de la presente invención se puede usar en la prevención y el tratamiento de una lesión de la médula espinal, encefalopatía perinatal, accidente cerebrovascular, isquemia o trastorno cerebrovascular.

35 En un aspecto, la invención se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de un síndrome o trastorno asociado con un trastorno de la mielinización, o con un trastorno o síndrome asociado con un daño en el tejido cerebral, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente memoria. Un paciente que necesita dicho tratamiento puede ser cualquier paciente que haya sufrido daños en el tejido cerebral, por ejemplo, por un traumatismo mecánico, químico, vírico o de otro tipo.

40 En un aspecto, la invención se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de un síndrome o trastorno asociado con un trastorno de la mielinización, o con un trastorno o síndrome asociado con un accidente cerebrovascular u otra isquemia cerebral, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente memoria. Un paciente que lo necesite puede ser cualquier paciente que haya experimentado recientemente una isquemia cerebral/accidente cerebrovascular que puede haber sido causado, por ejemplo, por la oclusión de una arteria cerebral por un émbolo o por una trombosis local.

45 Recientemente también se ha asociado a GPR17 con la ingesta de alimentos, el control de la insulina y la obesidad. Según varios informes, los moduladores negativos de GPR17 pueden ser útiles para controlar la ingesta de alimentos y para tratar la obesidad (véase, p. ej., Ren et al., *Diabetes* 64, 2015; 3670). Por lo tanto, una realización de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente memoria para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, y métodos para tratar la obesidad.

50 Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento o la prevención de tejidos en los que se expresa GPR17, como p. ej. el corazón, pulmón o riñón. En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir los trastornos isquémicos del riñón y/o del corazón.

GPR17 también se ha asociado con la inflamación pulmonar y el asma como, por ejemplo, la inducida por ácaros del polvo doméstico (Maekawa, *J Immunol* 2010, 185(3), 1846-1854). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento del asma u otra inflamación pulmonar.

55 El tratamiento según la presente invención puede comprender la administración de uno de los compuestos actualmente descritos como tratamiento "independiente" de una enfermedad del SNC, en particular de una

enfermedad o trastorno de la mielinización tal como EM o ELA. Alternativamente, un compuesto descrito en la presente memoria puede administrarse junto con otros fármacos útiles en una terapia de combinación.

En un ejemplo no limitante, un compuesto según la presente invención se combina con otro medicamento para tratar una enfermedad de la mielinización, como la EM, que tiene un modo de acción diferente, como p. ej. un fármaco antiinflamatorio o inmunosupresor. Dichos compuestos incluyen, entre otros: (i) corticosteroides como prednisona, metilprednisona o dexametasona, (ii) interferones beta como interferón beta-1a, interferón beta-1b o peginterferón beta-1a, (iii) anticuerpos anti-CD20 como ocrelizumab, rituximab y ofatumumab, (iv) sales de glatiramer como acetato de glatiramer, (v) fumarato de dimetilo, (vi) fingolimod y otros moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato como ponesimod, siponimod, ozanimod o laquinimod, (vii) inhibidores de la dihidro-orotato deshidrogenasa como teriflunomida o leflunomida, (viii) anticuerpos anti-integrina alfa4 como natalizumab, (ix) anticuerpos anti-CD52 como alemtuzumab, (x) mitoxantrona, (xi) anticuerpos anti-Lingo1 como opicinumab, o (xii) otras terapias inmunomoduladoras como masitinib.

Asimismo, se puede combinar un compuesto de la presente invención con un fármaco analgésico si se va a tratar una afección de la mielinización dolorosa. Además, se puede usar un compuesto de la presente descripción en combinación con un antidepresivo para cotratar los efectos psicológicos asociados con la enfermedad de la mielinización subyacente que se va a tratar.

En las terapias combinadas, los dos o más principios activos pueden proporcionarse a través de la misma formulación o como un "kit de partes", es decir, en unidades galénicas separadas. Además, los dos o más principios activos, incluidos los compuestos de la presente invención, pueden administrarse al paciente al mismo tiempo o posteriormente, p. ej. en una terapia a intervalos. El fármaco adicional puede administrarse mediante el mismo modo de administración o mediante uno diferente. Por ejemplo, el modulador de GPR17 de la presente invención puede administrarse por vía oral, mientras que el segundo medicamento puede administrarse mediante inyección subcutánea.

En un aspecto, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el diagnóstico y/o la monitorización de una enfermedad relacionada con GPR17, como se describe más adelante en la presente memoria, en particular una enfermedad desmielinizante, como se describe en la presente memoria, preferiblemente en el diagnóstico y la monitorización de la esclerosis múltiple.

En un aspecto, los compuestos de la presente invención pueden usarse para diagnosticar y/o monitorizar la expresión, distribución y/o activación del receptor GPR17 ya sea *en vivo*, p.ej. directamente en un sujeto, como mediante el uso de técnicas de formación de imágenes moleculares, o *in vitro*, como p. ej. mediante el examen de muestras tales como fluidos corporales o tejidos tomados de un sujeto. Cualquier determinación de la actividad, expresión y/o distribución de GPR17 puede usarse para predecir, diagnosticar y/o monitorizar (a) el estado y la progresión de una enfermedad asociada a GPR17 como se describe en la presente memoria, en particular una enfermedad de la mielinización que incluye, entre otros, por ejemplo, la esclerosis múltiple, y (b) la eficacia y/o aplicabilidad y/o dosificación adecuada de un tratamiento asociado con cualquier enfermedad asociada con GPR17.

En un aspecto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como trazadores de PET o SPECT, como se describe más adelante en la presente memoria, para realizar *in vivo* el diagnóstico y/o la monitorización de enfermedades. De este modo, puede medirse directamente la expresión, activación y/o distribución de un receptor GPR17 en un sujeto, p. ej. mediante la formación de imágenes de un paciente humano después de la administración de un trazador de PET o SPECT de GPR17 de la presente invención. Esto puede facilitar un diagnóstico adecuado de la enfermedad, puede ayudar a determinar las opciones de tratamiento aplicables y/o puede usarse para monitorizar la progresión de la enfermedad y/o monitorizar o predecir el éxito de una intervención médica, incluida la selección y administración adecuada y/o dosificación de un fármaco terapéutico.

En una realización, los trazadores de PET o SPECT de la presente invención se pueden usar junto con un fármaco terapéutico, es decir, como un diagnóstico complementario, para controlar y/o predecir la eficacia y/o seguridad de dicho fármaco terapéutico en un sujeto determinado, o para estimar la dosis adecuada de un fármaco.

Una realización se refiere a un trazador de PET o SPECT de la presente invención para su uso como un fármaco complementario junto con un fármaco terapéutico. El fármaco terapéutico a utilizar con el trazador de PET o SPECT de la presente invención puede seleccionarse del grupo de (a) un compuesto no marcado de la presente invención, (b) un compuesto modulador de GPR17 que es diferente de los compuestos de la presente invención y (c) un fármaco para el tratamiento de una enfermedad de la mielinización, que incluye, entre otros, un fármaco para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple que no es un modulador de GPR17, como se describe más adelante en la presente memoria.

Una realización se refiere a un kit que comprende

(a) como primer componente, un trazador de PET o SPECT de la presente invención, en particular un trazador de PET o SPECT basado en los compuestos de la presente invención, pero que ha incorporado al menos un radionúclido que es adecuado para la formación de imágenes de PET o SPECT, preferiblemente un radionúclido seleccionado de ^{18}F , ^{11}C , ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I ,

(b) como segundo componente, un fármaco terapéutico seleccionado de

i. un compuesto de la presente invención como se define más adelante en la presente memoria, y que no tiene un radionúclido incorporado,

5 ii. un compuesto modulador de GPR17 que es diferente de los compuestos de la presente invención, y

iii. un fármaco para el tratamiento de una enfermedad de la mielinización, que incluye, entre otros, un fármaco para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, pero que no tiene actividad moduladora de GPR17; tales compuestos son conocidos por un experto en la técnica, incluidos los ejemplos descritos anteriormente.

10 Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en un ensayo de diagnóstico *in vitro*, por ejemplo, para el examen de fluidos corporales adecuados de un sujeto, como p. ej. sangre, plasma, orina, saliva o líquido cefalorraquídeo para cualquier nivel de expresión, actividad y/o distribución de GPR17.

Una realización se refiere a un método para tratar una enfermedad asociada a GPR17, en particular una enfermedad de la mielinización que incluye, pero sin limitación, la esclerosis múltiple, donde dicho método incluye las etapas de
 15 (a) determinar la expresión, actividad y/o distribución del receptor GPR17 de un sujeto, (b) comparar la expresión, actividad y/o distribución del receptor GPR17 en dicho sujeto con la expresión, actividad y/o distribución del receptor GPR17 en uno o más sujetos sanos o una población, (c) determinar la necesidad de tratamiento médico o profilaxis de dicho sujeto basándose en una desviación de la expresión, actividad y/o distribución de GPR17 en dicho sujeto respecto de los sujetos sanos o una población y (d) tratar al sujeto con la desviación de la expresión, actividad y/o
 20 distribución del receptor GPR17 mediante la administración de un fármaco terapéutico a dicho individuo, cuyo fármaco es adecuado para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a GPR17, en particular mediante la administración de un modulador de GPR17, preferiblemente mediante la administración de uno o más de los compuestos de la presente invención. En una realización, la determinación (a) de la expresión, actividad y/o distribución de GPR17 se realizará utilizando uno de los compuestos de la presente invención, en particular con un trazador de PET o SPECT, o mediante un examen *in vitro* de fluidos corporales o tejido de dicho sujeto utilizando un
 25 trazador de PET o SPECT de la presente invención.

En un aspecto preferido, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Para la administración como medicamento, los compuestos pueden usarse en una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción y un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se define más adelante en la presente memoria. Tal composición farmacéutica se puede adaptar, por ejemplo, para la administración oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, nasal, rectal, transcraneal, bucal o transdérmica y puede comprender vehículos, adyuvantes, diluyentes, estabilizantes y similares farmacéuticamente aceptables.

35 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden disolver en aceites, propilenglicol u otros disolventes que se usan comúnmente para producir una inyección. Los ejemplos adecuados de los vehículos incluyen, entre otros, solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceites vegetales, miristato de isopropilo, etc. Los compuestos de la presente invención pueden formularse en inyecciones disolviéndolos, suspendiéndolos o emulsionándolos en un disolvente soluble en agua como solución salina y dextrosa al 5%, o en disolventes insolubles en agua como aceites vegetales, glicéridos de ácidos grasos sintéticos, ésteres de ácidos grasos superiores y propilenglicol. Las formulaciones de la invención pueden incluir cualquiera de los aditivos convencionales, tales como agentes de
 40 disolución, agentes isotónicos, agentes de suspensión, emulsionantes, estabilizantes y conservantes.

En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, p. ej. en forma de un comprimido, cápsula, gragea, polvo, granulado o en forma de un líquido o semisólido, que incluyen, p. ej., jarabes, suspensiones, emulsiones o disoluciones, a modo de ejemplo no limitante.

45 Las formulaciones orales pueden contener, entre otros, agentes de liberación sostenida, desintegrantes, rellenos, lubricantes, estabilizantes, antioxidantes, sabores, agentes de dispersión, electrolitos, tampones, colorantes o agentes de conservación. Los expertos en la técnica conocen los excipientes y formulaciones adecuados y se describen en monografías habituales, como Remington ("The science and practice of pharmacy", Lippincott, Williams & Wilkins, 2000) o se describen en otras fuentes bien conocidas por los expertos en la técnica.

50 Se puede preparar un comprimido, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la presente invención con al menos un excipiente atóxico farmacéuticamente aceptable, como p. ej. un aglutinante, relleno/diluyentes, agentes desintegrantes, plastificantes y similares, y un disolvente opcional (acuoso o no acuoso), y mediante el procesamiento posterior de la mezcla hasta un comprimido mediante un proceso que incluye, entre otros, la compresión en seco, granulación en seco, granulación en húmedo, secado por pulverización o extrusión de una masa fundida. Un comprimido puede estar sin recubrir o recubierto mediante técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o retrasar la desintegración y absorción del ingrediente activo en el tracto
 55

gastrointestinal. Un comprimido puede proporcionar una liberación inmediata o una liberación sostenida de los compuestos de la presente invención.

5 Los agentes de liberación sostenida típicos son, por ejemplo, aquellos que se hinchan al contacto con agua tales como polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, otros éteres de celulosa, almidón, almidón pregelatinizado, polimetacrilato, poli(acetato de vinilo), celulosa microcristalina, dextranos y mezclas de estos. Los
10 ejemplos no limitantes de desintegrantes incluyen almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), CMC-Na reticulada e hidroxipropilcelulosa poco sustituida, así como mezclas de los mismos. Los rellenos y aglutinantes adecuados incluyen, entre otros, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, lactosa (anhidra o monohidratada), azúcar comprimible, almidón (por ejemplo, almidón de maíz o
15 almidón de patata), almidón pregelatinizado, fructosa, sacarosa, dextrosa, dextranos, otros azúcares como manitol, maltitol, sorbitol, lactitol y sacarosa, celulosa microcristalina siliconada, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio dihidrato, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato tricálcico, lactato de calcio o mezclas de los mismos. Los lubricantes, antiadherentes y/o deslizantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, estearil fumarato de sodio, macrogoles, dibehenato de glicerol, talco, almidón de maíz, dióxido de silicio y similares incluyendo las mezclas.

El compuesto de la presente invención también se puede formular para administración parenteral mediante inyección, p. ej. mediante inyección en bolo o infusión. Las composiciones para inyección pueden proporcionarse listas para usar y pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y
20 pueden contener excipientes tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril apirógena o solución salina, antes de su uso.

Para la administración nasal o la administración mediante inhalación, los compuestos según la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación de rociador de aerosoles para envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej. diclorodifluorometano, fluorotriclorometano,
25 diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado o mezcla de gases.

Para la administración oftálmica, los compuestos de utilidad en la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril con un pH ajustado, con o sin un conservante, como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para la administración oftálmica, los compuestos pueden formularse en
30 un ungüento tal como vaselina.

Para la administración rectal, los compuestos de utilidad en la presente invención pueden formularse convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao,
35 cera de abejas y polietilenglicoles.

En una realización, los compuestos se pueden administrar por vía transdérmica. Este modo de administración impide el llamado efecto del primer paso de la administración oral y, además, permite proporcionar niveles plasmáticos más constantes, lo que es una ventaja particular en algunos casos. El diseño de formas transdérmicas como ungüentos o cremas u otros sistemas transdérmicos como p. ej. parches o dispositivos electroforéticos se conoce en general en la
40 técnica, véase, p. ej. Venkatraman y Gale, Biomaterials 1998, vol. 19, pág. 1119; Prausnitz y Langer, Nat Biotechnology 2008, vol. 26.11 pág. 1261; documentos WO 2001/47503; WO2009/000262; WO99/49852; WO 07/094876.

El nivel de dosis preferible de los compuestos según la presente invención depende de una variedad de factores que incluyen el estado y el peso corporal del paciente, la gravedad de la enfermedad en particular, la forma farmacéutica y la vía y período de administración, pero los expertos en la técnica pueden elegirlo de manera adecuada. En diversas realizaciones, los compuestos se administran en una cantidad que oscila de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal por día, o de 0,03 a 1 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis individuales pueden oscilar de aproximadamente 0,1 a 1000 mg de ingrediente activo por día, de aproximadamente 0,2 a 750 mg/día, de aproximadamente 0,3 a 500 mg/día, de 0,5 a 300 mg/día o de 1 a 100 mg/día. Las dosis se pueden administrar una vez al día, o varias veces al día con
45 cada porción dividida.

Otro aspecto de la presente invención es un kit que comprende un medicamento o una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, y las instrucciones para su uso.

Definiciones

Los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos abarcados por las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb y IVc como se describe con más detalle en la presente memoria, así como los compuestos individuales finales descritos en la descripción y la sección experimental.
55

Cualquier referencia a un compuesto según la presente invención también incluye las sales, solvatos, isótopos y cocristales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, a menos que se indique expresamente lo contrario.

La expresión "*sales farmacéuticamente aceptables*" se refiere a cualquier sal que puedan formar los compuestos y que sea adecuada para la administración a sujetos, en particular a seres humanos, según la presente invención.

5 Dichas sales incluyen, entre otras, sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, y ácido mucónico. Otras sales incluyen 2,2-dicloroacetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, 2-acetamidobenzoato, caproato, caprato, alcanforato, ciclamato, laurilsulfato, edisilato, esilato, isetionato, formiato, galactato, gentisato, gluceptato, glucuronato, oxoglutarato, hipurato, lactobionato, napadisilato, xinafoato, nicotinato, oleato, orotato, oxalato, palmitato, embonato, pidolato, p-aminosalicilato, sebacato, tanato, rodanida, undecilenato y similares; o sales formadas cuando se reemplaza un protón ácido presente en el compuesto original, como por ejemplo con amoniaco, arginina, benetamina, benzatina, calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, etanolamina, etilendiamina, meglumina, glicina, hidrabamina, imidazol, lisina, magnesio, hidroxietilmorfolina, piperazina, potasio, epolamina, sodio, trolamina, trometamina o zinc.

La presente invención incluye en su alcance los solvatos de los compuestos definidos en la presente memoria. Los "*solvatos*" son cristales formados por un compuesto activo y un segundo componente (disolvente) que, en forma aislada, es líquido a temperatura ambiente. Estos solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, p. ej. disolventes de hidrocarburos tales como benceno o tolueno; disolventes clorados como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de la presente memoria pueden formarse con agua, en cuyo caso serán hidratos.

La presente invención también incluye cocristales en su alcance. El término "*co-cristal*" se utiliza para describir la situación en la que hay presentes componentes moleculares neutros dentro de un compuesto cristalino en una relación estequiométrica definida. La preparación de cocristales farmacéuticos permite realizar modificaciones en la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, lo que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer la actividad biológica prevista. Los ejemplos de formadores de cocristales, que pueden estar presentes en el cocrystal junto con el ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido L-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, ácido cinámico, ácido mandélico, urea y nicotinamida.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Un "*variación isotópica*", o brevemente "*isótopo*" de un compuesto de la invención se define como uno en el que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que normalmente se encuentra en la naturaleza, prefiriéndose los isótopos más abundantes. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de la invención, por ejemplo aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo como ^3H o ^{14}C , son útiles en los estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren especialmente los isótopos de tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos como el deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo*, requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

También forman parte de la invención aquellos compuestos en los que al menos un átomo ha sido reemplazado por un isótopo radiactivo (radioisótopo) del mismo átomo o de uno diferente que se puede utilizar en técnicas de imagen *in vivo* como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones (PET).

Los ejemplos de tales variaciones isotópicas de moduladores de GPR17 utilizables en los estudios de SPECT (dichos compuestos se denominan en la presente memoria "trazadores de SPECT") son compuestos en los que se ha introducido un $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{82}Rb , ^{137}Cs , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{67}Ga , ^{192}Ir o ^{201}Tl , y preferiblemente ^{123}I . Por ejemplo, para que los compuestos de la presente invención se utilicen como trazadores de SPECT, puede introducirse un isótopo ^{123}I en un modulador de GPR17 como se describe en la presente memoria. A modo de ejemplo no limitante, para que un compuesto se utilice como trazador de SPECT, puede introducirse un radionúclido seleccionado de ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I en un compuesto de la presente invención. En una realización, un trazador de SPECT de la presente invención puede basarse en la estructura de un modulador de GPR17 que contiene halógenos descrito en la presente memoria, en el

que se ha introducido uno de los radionúclidos ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I en la posición de un halógeno, preferentemente, un átomo de yodo.

5 En consecuencia, la expresión "*trazador de SPECT de la presente invención*", se refiere a compuestos como se describen en la presente solicitud de patente y que tienen una estructura de acuerdo con cualquiera de los compuestos de la presente invención como se define adicionalmente en la presente memoria, en los que se ha introducido al menos un radioisótopo que es adecuado para la formación de imágenes de SPECT. Esto incluye, pero sin limitación, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{82}Rb , ^{137}Cs , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{67}Ga , ^{192}Ir o ^{201}Tl .

10 Los ejemplos de derivados moduladores de GPR17 utilizables en las aplicaciones de PET (en la presente memoria, "trazadores de PET") son compuestos en los que se ha introducido ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{76}Br o ^{124}I . Por ejemplo, para que un compuesto se utilice como trazador de PET, puede introducirse un isótopo ^{18}F en un compuesto de la presente invención. En una realización, un trazador de PET puede basarse en la estructura de un modulador de GPR17 que contiene flúor descrito en la presente memoria, en el que se ha introducido el radionúclido ^{18}F respectivo en la posición del átomo de flúor. Esto también es aplicable de forma similar a la introducción de al menos un ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{76}Br o ^{124}I en lugar de un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno, bromo o yodo "no marcado", respectivamente (véase, p. 15 ej., Pimlott y Sutherland, Chem Soc Rev 2011, 40, 149; van der Born et al., Chem Soc Rev 2017, 46, 4709).

En consecuencia, la expresión "*trazador de PET de la presente invención*" se refiere a compuestos de la presente invención como se define adicionalmente en la presente memoria, en los que se ha introducido al menos un radioisótopo que es adecuado para la formación de imágenes de PET. Esto incluye, pero sin limitación, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{76}Br o ^{124}I .

20 La presente invención incluye dentro de su alcance los profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos descritos en la presente memoria que son fácilmente convertibles *in vivo*, p. ej. por enzimas endógenas en el intestino o la sangre, hasta los compuestos moduladores de GPR17 requeridos descritos en la presente memoria. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, 25 ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Dependiendo de su patrón de sustitución, los compuestos de la presente invención pueden tener o no uno o más estereocentros ópticos, y pueden existir o no como diferentes enantiómeros o diastereómeros. Cualquiera de tales enantiómeros, diastereómeros u otros isómeros ópticos están incluidos en el alcance de la invención.

30 El compuesto de la presente invención también puede existir en diferentes formas cristalinas, es decir, como polimorfos, todas las cuales están abarcadas por la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden incluirse en una composición farmacéutica que también puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable. "*Vehículo farmacéuticamente aceptable*" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo, u otro ingrediente con el que se administra un compuesto de la invención y que un experto en la técnica entendería como farmacéuticamente aceptable.

35 Los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y/o el tratamiento de ciertas enfermedades o trastornos en animales, en particular en humanos, como se describe en la presente memoria.

40 "*Prevenir*" o "*prevención*" se refieren a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto, en particular un sujeto humano, que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero aún no experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad).

45 "*Tratar*" o "*tratamiento*" de cualquier enfermedad o trastorno incluye, en una realización, mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos reducir uno de los síntomas clínicos de la enfermedad). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede o no ser perceptible por el sujeto, en particular un sujeto humano, pero que se basa o está asociado a la enfermedad o trastorno a tratar. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular o aliviar la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible o no discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro fisiológico), o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio o la progresión de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, "tratar" o "tratamiento" incluye cualquier tratamiento causal de la enfermedad o trastorno subyacente (es decir, 50 la modificación de la enfermedad), así como cualquier tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad o trastorno (ya sea con o sin la modificación de la enfermedad), así como cualquier alivio o mejora de la enfermedad o trastorno, o sus signos y síntomas.

55 "*Diagnóstico*", "*diagnósticos*" o "*diagnosticar*" una enfermedad o trastorno incluyen, en una realización, la identificación y medición de los signos y síntomas que están asociados a dicha enfermedad. "Diagnóstico", "diagnósticos" o "diagnosticar" incluyen, entre otros, la detección y/o medición de los receptores GPR17 expresados, activados o distribuidos disminuidos, aumentados o de otro modo expresados incorrectamente (por ejemplo, con respecto al tiempo o el lugar) como indicador de una enfermedad o trastorno relacionado con GPR17, en comparación con los

sujetos sanos. En un ejemplo, los ligandos de GPR17 pueden usarse como trazadores de PET o SPECT para dicho diagnóstico, incluido el diagnóstico de una enfermedad de la mielinización.

Los términos "*enfermedad(es)*" y "*trastorno(s)*" se utilizan en gran medida de forma intercambiable en la presente memoria.

- 5 "*Monitorización*" se refiere a la observación de una enfermedad, afección o al menos un parámetro médico durante un cierto período de tiempo. "*Monitorización*" también incluye las observaciones de los efectos de un fármaco terapéutico con la ayuda de un "*Fármaco acompañante*".

10 "*Diagnóstico complementario*", como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que se puede usar junto con un fármaco terapéutico con el objetivo de determinar la aplicabilidad (por ejemplo, con respecto a la seguridad y eficacia) de dicho fármaco terapéutico para un paciente específico. El uso de un "diagnóstico complementario" puede incluir etapas de diagnóstico y monitorización.

El término "*animal(es)*" y "*sujeto(s)*" incluye los seres humanos. Los términos "*humano*", "*paciente*" y "*sujeto humano*" normalmente se usan indistintamente en la presente memoria, a menos que se indique claramente.

15 La invención también se refiere a métodos para tratar una enfermedad o trastorno animal, como se describe con más detalle en la presente memoria, en particular una enfermedad o trastorno humano, que incluye la administración de los compuestos de la presente invención en cantidades terapéuticamente eficaces.

20 "*Cantidad terapéuticamente eficaz*" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, en particular un sujeto humano, para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y el estado, edad, peso, sexo, etc. del sujeto, en particular un sujeto humano, a tratar.

El término "*esclerosis múltiple*", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la enfermedad clasificada en la Sección G35 del código de diagnóstico ICD-10-CM de la edición estadounidense de 2018.

25 El término "moduladores de GPR17", como se usa en la presente memoria, pretende describir los compuestos que son capaces de modular la actividad del receptor de GPR17, en particular los compuestos que son capaces de disminuir la actividad de GPR17. Dichos "moduladores negativos de GPR17" incluyen los antagonistas de GPR17 que son capaces de bloquear los efectos de los agonistas de GPR17, así como los agonistas inversos de GPR17 que también son capaces de inhibir los receptores GPR17 o variantes de los receptores constitutivamente activos. Los moduladores de GPR17 preferidos de la presente invención son los agonistas inversos de GPR17.

30 El término "*fluorometilo*", tal como se usa, se refiere a un grupo metilo que está sustituido con uno ("*monofluorometilo*"), dos ("*difluorometilo*") o tres ("*trifluorometilo*") átomos de flúor. Un grupo fluoroalquilo particularmente preferido es difluorometilo: -CHF₂.

El término "*fluorometoxi*", tal como se usa, se refiere a un grupo metoxi que está sustituido con uno ("*monofluorometoxi*"), dos ("*difluorometoxi*") o tres ("*trifluorometoxi*") átomos de flúor. Un ejemplo de un grupo fluoroalcoxi es trifluorometoxi -OCF₃.

35 El término "*ciclopropilo*", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo saturado cíclico de tres átomos de carbono que forman un anillo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, como se indica más adelante en la presente memoria.

Parte Experimental:

A. Química

40 Los compuestos de la presente invención y sus rutas sintéticas se describen con más detalle a continuación.

A-I Métodos generales para producir los compuestos

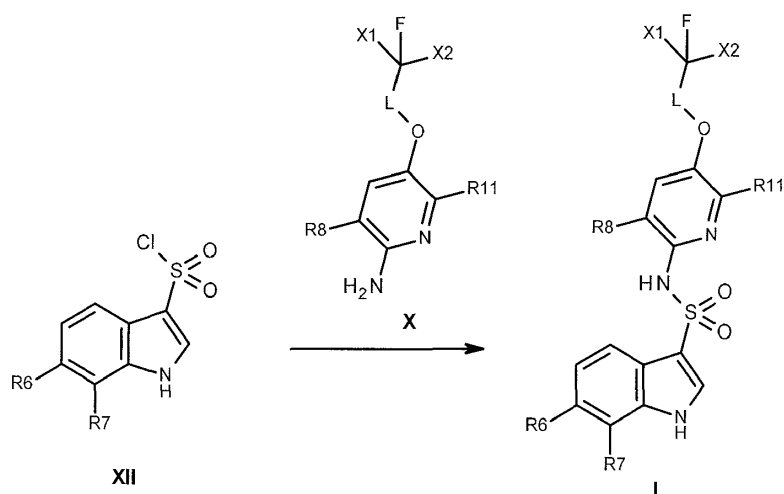
Los compuestos de fórmula I según la invención se pueden preparar de forma análoga a los métodos convencionales, como entiende el experto en la técnica de la química orgánica sintética.

A-I Métodos generales para producir los compuestos

45 Los compuestos de fórmula I según la invención se pueden preparar de forma análoga a los métodos convencionales, como entiende el experto en la técnica de la química orgánica sintética.

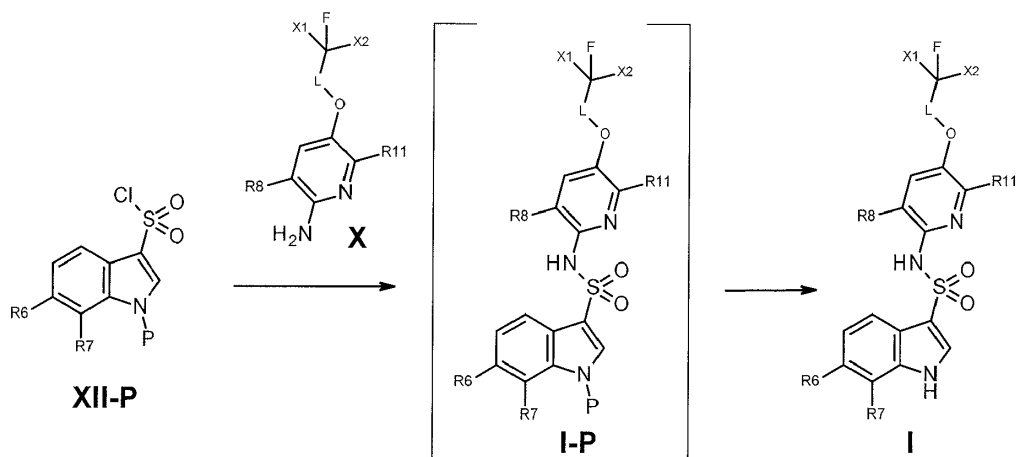
Cualquier referencia a la síntesis de compuestos de fórmula general I en la presente memoria también es aplicable de forma similar a los compuestos aplicables de fórmula subgenérica Ia, Ib, Ic, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb y IVc, y los compuestos ejemplares específicos descritos en la presente memoria.

Según una realización, pueden prepararse algunos compuestos de fórmula general I mediante la reacción de un cloruro de sulfonilo de Fórmula XII con una anilina de Fórmula X según la ecuación:



- 5 Esta reacción se puede realizar en presencia de una base tal como piridina utilizada como disolvente a temperatura ambiente o calentando a una temperatura que oscila de 60 a 100 °C, posiblemente en presencia de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina.

Alternativamente, algunos compuestos de fórmula general I pueden prepararse mediante la desprotección *in situ* de un compuesto de fórmula I-P, donde P es un grupo protector como fenilsulfonilo (PhSO₂) según la ecuación:

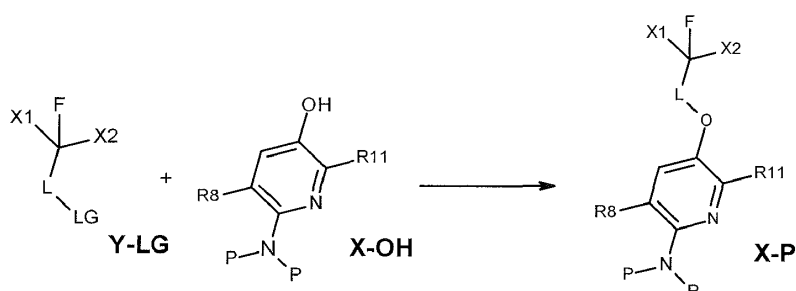


- 10 Los compuestos de Fórmula I-P pueden prepararse mediante la reacción de un cloruro de sulfonilo de fórmula XII-P con una anilina de Fórmula X. Esta reacción se puede realizar en presencia de una base tal como piridina utilizada como disolvente a temperatura ambiente o calentando a una temperatura que oscila de 60 a 100 °C.

- 15 Algunos compuestos de Fórmula X pueden prepararse mediante la desprotección de un compuesto de fórmula X-P, donde P es un grupo protector como p-metoxibencilo (PMB) usando condiciones ácidas como ácido trifluoroacético puro o con un disolvente como diclorometano. Otras condiciones de desprotección también pueden ser el uso de un agente reductor como hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio o hidróxido de paladio posiblemente activado sobre carbono en un disolvente como metanol.

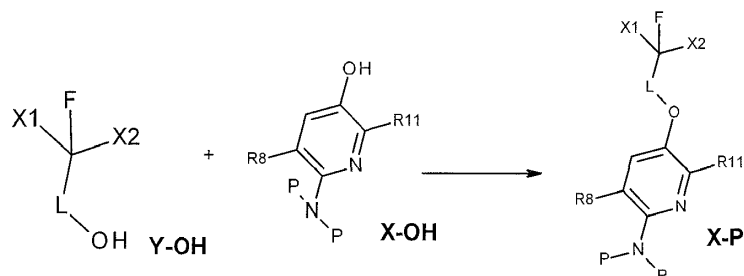


Algunos compuestos de Fórmula X-P pueden prepararse mediante la reacción de una anilina de fórmula X-OH y una molécula de Fórmula Y-LG donde LG es un grupo saliente como el bromo, en presencia de una base como K_2CO_3 o KOH en un disolvente polar como DMF o ACN.



5

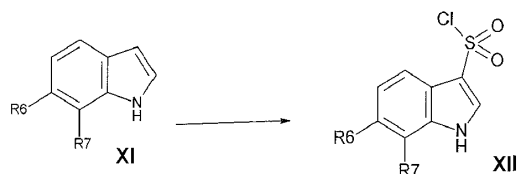
Alternativamente, algunos compuestos de Fórmula X-P pueden prepararse mediante una reacción de tipo Mitsunobu de una anilina de Fórmula X-OH y una molécula de Fórmula Y-OH en presencia de un agente activador o una mezcla como cianometiltributilfosforano (CMBP) o trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en un disolvente como tolueno o THF con calentamiento a una temperatura que oscila de 60 a 120 °C.



10

Las anilinas de Fórmula X-OH pueden prepararse según cualquier método conocido por el experto en la técnica o utilizando procedimientos descritos en la bibliografía.

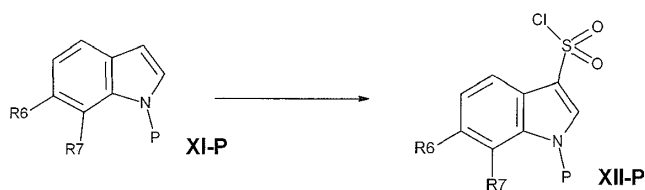
Los compuestos de Fórmula XII pueden prepararse mediante la clorosulfonilación de un compuesto de Fórmula XI según la ecuación:



15

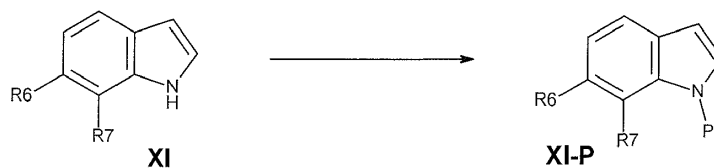
Esta reacción se puede realizar en presencia de un agente sulfonilante como ácido clorosulfónico en un disolvente polar como acetonitrilo a temperatura ambiente.

De manera similar, los compuestos de Fórmula XII-P, donde P es un grupo protector tal como fenilsulfonilo, pueden prepararse mediante la clorosulfonilación de un compuesto de Fórmula XI-P según la ecuación:



Esta reacción se puede realizar en presencia de ácido clorosulfónico en un disolvente polar tal como acetonitrilo a temperatura ambiente.

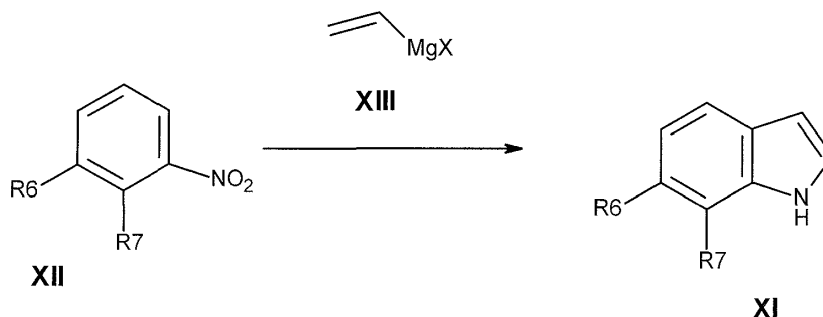
- 5 Los compuestos de Fórmula XI-P, donde P es un grupo protector tal como fenilsulfonilo, se pueden preparar mediante la protección de un compuesto de Fórmula XI según la ecuación:



Esta reacción se puede realizar según cualquier método conocido por el experto en la técnica.

Los compuestos de Fórmula XI pueden prepararse mediante métodos adecuados bien conocidos por el experto en la técnica.

- 10 Alternativamente, algunos compuestos de Fórmula XI pueden prepararse mediante la reacción de un nitroareno ortosustituido XII con un reactivo de Grignard de vinilo XIII (síntesis de indol de Bartoli) según la ecuación:



Esta reacción se puede realizar utilizando un reactivo de Grignard de vinilo, como bromuro de vinil magnesio, en un disolvente polar, como tetrahidrofurano, a una temperatura baja que oscila de -20 a -78 °C.

- 15 Alternativamente, algunos compuestos que tienen la fórmula general I pueden prepararse mediante la conversión de grupos funcionales en análogos ya ensamblados de los compuestos que tienen la fórmula general I utilizando procedimientos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la técnica.

- 20 En particular, algunos compuestos de Fórmula I donde R7 es un grupo ciclopropilo pueden prepararse mediante un acoplamiento de tipo Suzuki a partir de un compuesto de Fórmula I donde R7 es un átomo de halógeno, preferentemente bromo, en presencia del correspondiente ácido borónico, una sal de paladio como acetato de paladio, una fosfina como triciclohexilfosfina y una base como fosfato tripotásico en un disolvente como tolueno según métodos conocidos por el experto en la técnica.

A-II. Abreviaturas/reactivos recurrentes

Ac: acetilo

- 25 ACN: acetonitrilo

Salmuera: disolución acuosa saturada de cloruro de sodio

nBu: n-butilo

tBu: terc-butilo

CMBP: cianometiltributilfosforano

- 30 Ci: ciclohexilo

- DAST: fluoruro de dietilaminoazufre
 DCM: diclorometano
 DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo
 DMAC: N,N-dimetilacetamida
 5 DMAP: 4-dimetilaminopiridina
 DMF: N,N-dimetilformamida
 DMSO: sulfóxido de dimetilo
 dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
 ES⁺: ionización positiva por electropulverización
 10 ES⁻: ionización negativa por electropulverización
 ESI: ionización por electropulverización
 EtOAc: acetato de etilo
 H: hora
 LC: cromatografía líquida
 15 LCMS: cromatografía líquida/espectrometría de masas
 Me: metilo
 MeOH: metanol
 min.: minutos
 hm: horno de microondas
 20 NBS: N-bromosuccinimida
 RMN: resonancia magnética nuclear
 Pin: pinacolato
 PMB: para-metoxibencilo
 t.a.: temperatura ambiente
 25 TBAHSA: hidrogenosulfato de tetrabutilamonio
 TFA: ácido trifluoroacético
 THF: tetrahidrofurano
 TLC: cromatografía en capa fina

A-III. métodos analíticos

- 30 Los disolventes y reactivos comerciales se usaron generalmente sin purificación adicional, incluidos los disolventes anhidros cuando fue apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company o AcroSeal™ de ACROS Organics). En general, las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina o análisis de cromatografía líquida/espectrometría de masas.

- 35 Las mediciones de espectrometría de masas en modo LCMS se realizan utilizando diferentes métodos e instrumentos de la siguiente manera:

- Método 1 de LCMS básica:

Se utiliza un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple QDA Waters para el análisis de LCMS. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y un UPLC Acquity Hclass con detector de matriz de diodos (200 a 400 nm). Los datos se adquieren en un escaneo de MS completo de m/z 70 a 800 en modo positivo/negativo con una elución básica.

ES 2 929 829 T3

La separación de fase inversa se lleva a cabo a 45 °C en una columna Waters Acquity UPLC BEH C18 de 1,7 µm (2,1 x 50 mm) para elución básica.

La elución en gradiente se realiza con agua/ACN/formiato de amonio (95/5/63 mg/L) (disolvente A) y ACN/agua/formiato de amonio (95/5/63 mg/L) (disolvente B) según la tabla 1.

5 Volumen de inyección: 1 µL. Caudal completo en MS.

Tabla 1:

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Caudal (ml/min)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	0	100	0,4
3,25	0	100	0,4
4	0	100	0,4
4,1	99	1	0,4
4,8	99	1	0,4

- Método 2 de LCMS básica:

10 Los espectros de la espectrometría de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas LCMS-2010EV (Shimadzu) con ionización por electropulverización (ESI) acoplado a una HPLC Modular Prominence (Shimadzu) usando una columna Xbridge C18-2,1x30 mm, 2,5 µm (Waters). Se inyectó un volumen de 3 µL de disolución de muestra con una concentración de aprox. 1 mg/ml. La fase móvil para las condiciones básicas fue una mezcla de A) formiato de amonio 5 mM + amoníaco al 0,1 % en agua, B) fase móvil A al 5 % + amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo. El gradiente utilizado fue el siguiente: 5:95 (B/A) a 95:5 (B/A) en 4 min y mantener 95:5 (B/A) durante el siguiente 1 min.

15 - Método 3 de LCMS neutra:

Los espectros de espectrometría de masas (MS) se registraron en un instrumento LCMS (Applied Biosystems API 2000 LC/MS/MS, HPLC Agilent 1100) usando el siguiente procedimiento:

20 disolución de los compuestos a una concentración de 1,0 mg·ml⁻¹ en ACN (Disolvente A) o agua (que contiene acetato de amonio 2 mM): MeOH 90:10 (Disolvente B), y si es necesario sonicación hasta su completa disolución. Luego, se inyectaron 10 µL de la disolución en una columna HPLC Phenomenex Luna C18 (50 x 2,00 mm, tamaño de partícula 3 µm) y se eluyó con un gradiente de agua: ACN (Gradiente A) o agua: MeOH (Gradiente B) de 90 : 10 a 0 : 100 en 10 min, iniciando el gradiente después de 1 min, seguido de elución en disolvente orgánico puro durante 10 min a un caudal de 300 µL·min⁻¹. La absorción UV se detectó de 220 a 400 nm utilizando un detector de matriz de diodos (DAD).

- Método 4 de LCMS ácida:

25 Se realizó la HPLC-MS en un sistema LC-MS Agilent 1200-6120 acoplado a detección UV (230 a 400 nm y 215 nm) y un espectrómetro de masas Mass Spec Detection Agilent 6120 (ES) con m/z 120 a 800 utilizando una columna X-Bridge C18 Waters, 2,1 x 20 mm, de 2,5 µm. La elución se realizó con un gradiente que se muestra en la Tabla 2 de la Fase Móvil A (formato de amonio 10 mM en agua + ácido fórmico al 0,1 %) y la Fase Móvil B (acetonitrilo + agua al 5 % + ácido fórmico al 0,1 %) con un caudal de 1 ml /min

30

Tabla 2:

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0	94	6

ES 2 929 829 T3

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
1,5	5	95
2,25	5	95
2,50	94	6

Los materiales brutos se pudieron purificar mediante cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa (ácida o básica) o recristalización.

5 La cromatografía de fase normal se realizó utilizando columnas de gel de sílice (gel de sílice de malla 100:200 o cartuchos para sistemas de cromatografía rápida como Isolera™ Four de Biotage® o Teledyne Isco CombiFlash®).

La cromatografía de fase inversa preparativa se realizó con dos instrumentos diferentes y de acuerdo con los métodos siguientes:

- *Método 1 de LCMS preparativa básica:*

10 La purificación mediante LCMS utiliza un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple SQD o QM Waters para la detección de MS. Este espectrómetro está equipado con una fuente ESI, una bomba binaria Waters 2525 acoplada con un administrador de muestras 2767 y un detector de matriz de diodos (210 a 400 nm).

15 *Parámetros de EM:* Tensión capilar ESI 3 kV. Tensión de cono y extractor 10. Temperatura del bloque de la fuente 120 °C. Temperatura de desolvatación 300 °C. Caudal de gas en el cono 30 L/h (nitrógeno), caudal de gas de desolvatación 650 L/h. Los datos se adquieren en un escaneo de MS completo de m/z 100 a 850 en modo positivo/negativo.

Parámetros de LC: La separación de fase inversa se lleva a cabo a temperatura ambiente en una columna XBridge prep OBD C18 (5 µm, 30 x 50 mm). La elución en gradiente se realiza con el disolvente A1 (H₂O + NH₄HCO₃ 10 mM + 50 µl/L de NH₄OH) y disolvente B1 (100 % de ACN) (pH ~8,5). Caudal de HPLC: 35 ml/min a 45 ml/min, volumen de inyección: 990 µl. La relación de división se ajusta a +/-1/6000 a MS (tabla 3).

20

Tabla 3:

Tiempo (min)	A1 (%)	B1 (%)	Caudal (ml/min)
0	95	5	35
1	95	5	35
7	10	90	35
7,5	5	95	35
9	5	95	35
9,1	5	95	45
12	5	95	45

- *Método 2 de RP-HPLC neutra:*

25 La purificación mediante HPLC de los productos finales se realizó en un sistema HPLC Knauer Smartline 1050 usando una columna RP-HPLC (Knauer 20 mm de d.i., Eurospher-100 C18). El producto se disolvió en metanol (20 mg por 8 ml) y se sometió a HPLC de fase inversa aplicando un gradiente de metanol/agua (70:30 a 100:0 durante 24 min).

Los espectros de RMN se registraron en diferentes instrumentos:

- un espectrómetro de RMN BRUKER AVANCEIII 400 MHz-Ultrashield equipado con una estación de trabajo con Windows 7 Professional que ejecutaba el software Topspin 3.2 y una sonda de banda ancha de resonancia doble de 5 mm (PABBI 1H/19F-BB Z-GRD Z82021/0075) o una sonda de resonancia triple de 1 mm (PATXI 1H/ D-13C/15N Z-GRD Z868301/004).
- 5
- un espectrómetro de RMN Varian de 400 MHz con tiempo de adquisición (at) = 2,0 s, retardo de relajación (d1) = 2,0 s y ensanchamiento de línea (lb) = 0,5 Hz.
 - un espectrómetro de RMN Bruker Avance DRX de 500 MHz
 - un espectrómetro de RMN Bruker Avance III de 600 MHz

10 Para los desplazamientos químicos se usan como referencia las señales derivadas de protones residuales de los disolventes deuterados (DMSO- d_6 , Benceno- d_6 o $CDCl_3$). Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hercios (Hz). Las multiplicidades de espín se dan como ancho (br), singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q) y multiplete (m).

Por lo general, los productos se secaron a vacío antes de los análisis finales y de las pruebas biológicas.

A-IV: Compuestos ejemplares y síntesis

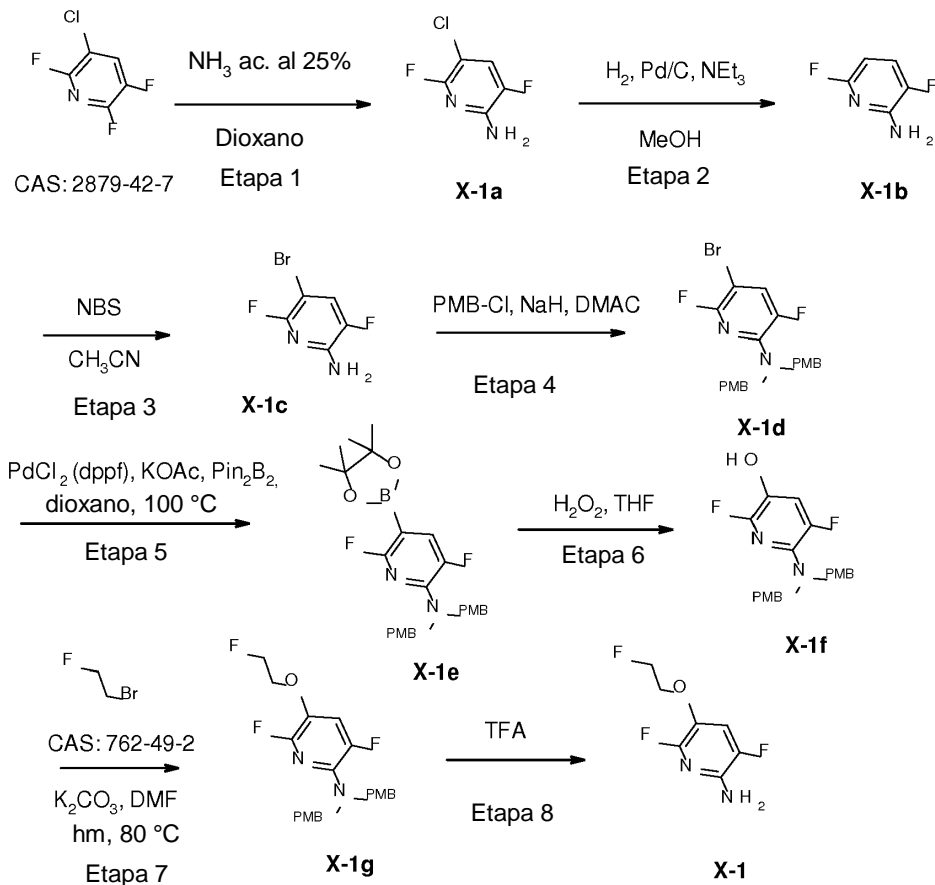
- 15 Los nombres de los siguientes compuestos son nombres IUPAC generados por el programa informático Biovia Draw Versión 16.1 para los intermedios de Fórmula X, XI, XII y por Pipeline Pilot 2018 usando OpenEye oemetchem versión 1.4.5 para los ejemplos de compuestos de Fórmula I.

Intermedios

Cuando están disponibles comercialmente, los materiales de partida se identifican por sus números de registro CAS.

- 20 A. Síntesis de intermedios de Fórmula X

A.1. Síntesis de 3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-amina X-1:



Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3,6-difluoro-piridin-2-amina X-1a

ES 2 929 829 T3

5 A una disolución de 3-cloro-2,5,6-trifluoro-piridina (0,50 g, 2,98 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió NH₃ acuoso al 25 % (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un horno de acero a 100 °C durante 12 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (400 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para producir 5-cloro-3,6-difluoro-piridin-2-amina X-1a (0,41 g de producto bruto) como un sólido amarillo.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (s, 2H), 7,80-7,85 (m, 1H).

Etapas 2: Síntesis de 3,6-difluoropiridin-2-amina X-1b

10 A una disolución de 5-cloro-3,6-difluoro-piridin-2-amina X-1a (0,50 g, 3,03 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió trietilamina (5 ml) y Pd/C (0,40 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno en un agitador Parr durante 10 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para producir 3,6-difluoropiridin-2-amina X-1b (0,21 g de producto bruto) como un sólido blanquecino.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 130 (M)⁺, 91% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,09-6,11 (m, 1H) 6,57 (s ancho, 2H) 7,44-7,50 (m, 1H).

Etapas 3: Síntesis de 5-bromo-3,6-difluoro-piridin-2-amina X-1c

20 A una disolución de 3,6-difluoropiridin-2-amina X-1b (0,60 g, 4,19 mmol) en CH₃CN (40 ml) se le añadió NBS (0,52 g, 2,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en ausencia de luz a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió disolución de NBS (0,52 g, 2,93 mmol) en CH₃CN (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (160 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 5 al 10 % de EtOAc en hexanos) para producir 5-bromo-3,6-difluoropiridin-2-amina X-1c (0,70 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 79%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁻): 207 (M-H)⁻, 98% de pureza.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,86 (s ancho, 2H) 7,82-7,91 (m, 1H).

Etapas 4: Síntesis de 5-bromo-3,6-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-1d

35 A una disolución de 5-bromo-3,6-difluoropiridin-2-amina X-1c (4,00 g, 19,0 mmol) en DMAC (40 ml), se le añadió NaH (2,29 g, 57,1 mmol) en porciones a 0 °C y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota cloruro de para-metoxibencilo (5,19 ml, 38,1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH₄Cl saturado (20 ml), se vertió en H₂O (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 80 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 4 % en hexanos) para producir 5-bromo-3,6-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-1d (8,2 g, 96%) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 96%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 6H) 4,57 (s, 4H) 6,87-6,89 (m, 4H) 7,16-7,18 (m, 4H) 7,99-8,07 (m, 1H).

45 Etapas 5: Síntesis de 3,6-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina X-1e: A una disolución de 5-bromo-3,6-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-1d (4,00 g, 8,90 mmol) en dioxano (160 ml), se le añadió bis(pinacolato)diboro (4,52 g, 17,8 mmol) y KOAc (3,06 g, 31,2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 min, seguido de la adición de PdCl₂(dppf) (0,65 g, 0,89 mmol).

La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y se calentó a 100 °C durante 16 h.

50 El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc (2 x 80 ml). El filtrado se concentró a vacío, el residuo se diluyó con

H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 8 % en hexanos) para producir 3,6-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina X-1e (2,60 g) como un sólido blanquecino.

5 Rendimiento: 59%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,26 (s, 12H) 3,73 (s, 6H) 4,64 (s, 4H) 6,89 (d, J=8,31 Hz, 4H) 7,17 (d, J=8,80 Hz, 4H) 7,51-7,56 (m, 1H).

Etapa 6: Síntesis de 6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2,5-difluoro-piridin-3-ol X-1f:

10 A una disolución de 3,6-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina X-1e (2,50 g, 5,04 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una disolución de H₂O₂ al 30% en H₂O (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de Na₂S₂O₃ al 5% en H₂O fría (250 ml) a 0 °C, se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para producir
15 6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2,5-difluoro-piridin-3-ol X-1f (1,74 g de producto bruto) como un semisólido amarillo.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 387 (M+H)⁺, 93% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,71 (s, 6H) 4,32 (s, 4H) 6,86 (d, J=8,80 Hz, 4H) 7,14 (d, J=8,31 Hz, 4H) 7,22-7,27 (m, 1H) 9,84 (s, 1H).

20 Etapa 7: Síntesis de 3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-1g:

A una disolución de 6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2,5-difluoro-piridin-3-ol X-1f (0,70 g, 1,68 mmol) en DMF (13 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,70 g, 5,04 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (0,43 g, 3,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 80 °C durante 15 min. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 25 % en hexanos) para producir 3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-1g (0,52 g) como un líquido marrón.

25 Rendimiento: 71%.

30 Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 433 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,72 (s, 6H) 4,21-4,25 (m, 1H) 4,29-4,32 (m, 1H) 4,42 (s, 4H) 4,63 - 4,66 (m, 1H) 4,75-4,78 (m, 1H) 6,87 (d, J=8,86 Hz, 4H) 7,15 (d, J=8,37 Hz, 4H) 7,69-7,76 (m, 1H).

Etapa 5: Síntesis de 3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-amina X-1:

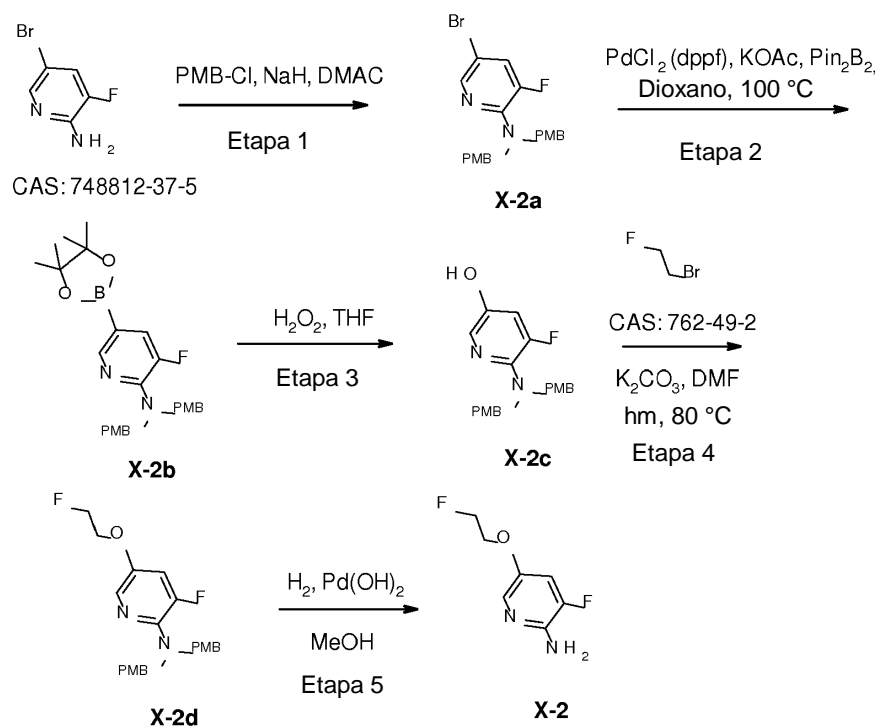
35 A 3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-1g (0,50 g, 1,15 mmol) se le añadió TFA (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con H₂O (25 ml), se alcalinizó con una disolución acuosa de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante trituración con Et₂O (10 ml) y se secó a vacío para producir 3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-amina X-1 (0,258 g) como un sólido blanquecino.

40 Rendimiento: 80%.

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 193 (M+H)⁺, 69% de pureza.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,13-4,17 (m, 1H) 4,20-4,25 (m, 1H) 4,59-4,64 (m, 1H) 4,71-4,76 (m, 1H) 6,10 (s, 2H) 7,57-7,62 (m, 1H).

A.2. Síntesis de 3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-amina X-2:



Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-2a:

5 A una disolución de 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-amina (2,00 g, 10,5 mmol) en DMAC (30 ml) se le añadió NaH (1,26 g, 31,4 mmol) por lotes a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió cloruro de *p*-metoxibencilo (2,85 ml, 20,9 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una disolución saturada de NH₄Cl (200 ml), se vertió en H₂O enfriada con hielo (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 3 % en hexanos) para producir 5-bromo-3-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-2a (4,10 g) como un semisólido de color amarillo pálido.

Rendimiento: 87%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 431 (M+H)⁺, 95% de pureza.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,72 (s, 6H), 4,57 (s, 4H), 6,87 (d, J=8,31 Hz, 4H), 7,15 (d, J=8,80 Hz, 4H), 7,81 (dd, J=12,96, 1,71 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H).

Etapa 2: Síntesis de 3-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina X-2b:

20 A una disolución de 5-bromo-3-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-2a (2,00 g, 4,43 mmol) en dioxano (60 ml), se le añadió bis(pinacolato)diboro (2,25 g, 8,86 mmol) y KOAc (1,52 g, 15,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 min, seguido de la adición de PdCl₂(dppf) (0,32 g, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y se calentó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con EtOAc (2 x 300 ml) y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 5 al 10 % de EtOAc en hexanos). El producto obtenido se agitó en pentano (10 ml), se decantó y se secó a vacío para proporcionar 3-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina X-2b (1,31 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 56%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 479 (M+H)⁺, 90% de pureza.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,27 (s, 12H), 3,72 (s, 6H), 4,65 (s, 4H), 6,87 (d, J=8,80 Hz, 4H), 7,15 (d, J=8,31 Hz, 4H), 7,44 (d, J=15,16 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H).

Etapa 3: Síntesis de 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-fluoropiridin-3-ol X-2c:

A una disolución de X-2b (1,31 g, 2,46 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una disolución de H₂O₂ al 30 % en H₂O (7 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 min.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se vertió en una disolución fría de Na₂S₂O₃ al 5% en H₂O (350 ml) a 0 °C, se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío (baja temperatura) para producir 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-fluoropiridin-3-ol X-2c (0,90 g de producto bruto) como un semisólido amarillo pálido.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 369 (M+H)⁺, 94% de pureza.

10 Etapa 4: Síntesis de 3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-2d:

A una disolución de 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-fluoropiridin-3-ol X-2c (1,70 g, 4,43 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,77 g, 5,56 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (0,67 g, 5,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 70 °C durante la noche. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua enfriada con hielo (2 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 5 al 8 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-2d (0,80 g) como un líquido marrón.

Rendimiento: 43%

20 Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 415 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,71 (s, 6H), 4,14 - 4,22 (m, 1 H), 4,25 - 4,29 (m, 1 H), 4,40 (s, 4 H), 4,63 - 4,68 (m, 1 H), 4,74 - 4,80 (m, 1 H), 6,85 (d, J=8,80 Hz, 4 H), 7,14 (d, J=8,31 Hz, 4 H), 7,39 (dd, J=14,18, 2,45 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=1,96 Hz, 1 H).

Etapa 5: Síntesis de 3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-amina X-2:

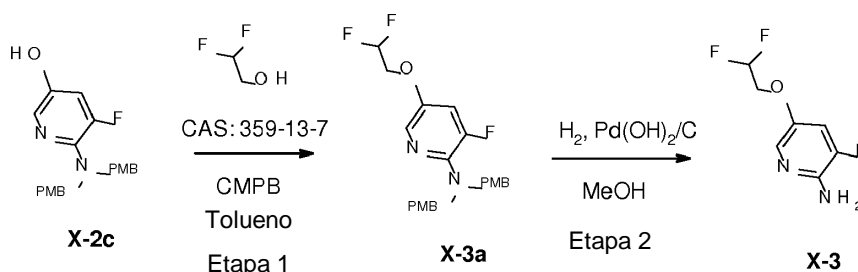
25 A una disolución de X-2d (800 mg, 1,92 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió hidróxido de paladio (160 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h bajo presión de hidrógeno. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH (2 x 25 ml) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 10 al 15 % de EtOAc en hexanos) para producir 3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-amina X-2 (100 mg) como un sólido marrón.

Rendimiento: 29%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 175 (M+H)⁺, 97% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,11 - 4,16 (m, 1 H), 4,19 - 4,23 (m, 1 H), 4,60 - 4,64 (m, 1 H), 4,72 - 4,77 (m, 1 H), 5,72 (s, 2 H), 7,27 (dd, J=12,23, 2,45 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=2,45 Hz, 1 H).

35 A.3. Síntesis de 3-fluoro-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-amina X-3:



Etapa 1: Síntesis de 5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-3a:

A una disolución de 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-fluoropiridin-3-ol X-2c (1,40 g, 3,69 mmol) y 2,2-difluoroetanol (0,66 g, 8,11 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió lentamente (cianometil)tributilfosforano (1,96 g, 8,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H₂O (80 ml)

y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10 % en hexanos) para producir 5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-3a (1,22 g) como un líquido amarillo pálido.

5 Rendimiento: 59%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 433 (M+H)⁺, 77% de pureza.

Etapa 2: Síntesis de 3-fluoro-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-amina X-3:

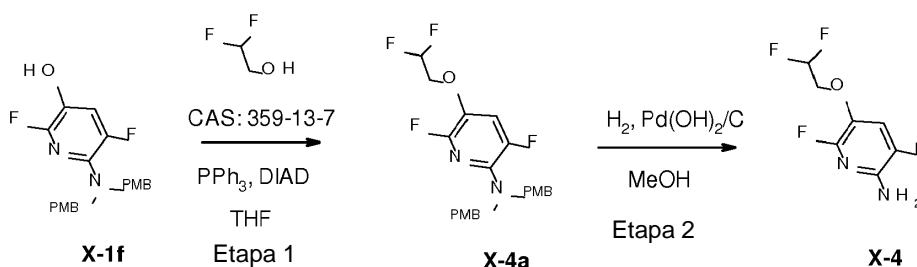
10 A una disolución de X-3a (1,20 g, 2,19 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (500 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h bajo presión de hidrógeno. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH (2 x 50 ml) y el filtrado se concentró a vacío para producir 3-fluoro-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-amina X-3 (590 mg) como un semisólido de color amarillo pálido.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 77%

15 Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 193 (M+H)⁺, 55% de pureza.

A.4. Síntesis de 5-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoropiridin-2-amina X-4:



Etapa 1: Síntesis de 5-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-4a

20 A una disolución de 6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2,5-difluoro-piridin-3-ol X-1f (100 mg, 0,16 mmol), 2,2-difluoroetanol (27 mg, 0,33 mmol) y trifetilfosfina (218 mg, 0,83 mmol) en THF (5 ml) se le añadió lentamente a temperatura ambiente azodicarboxilato de diisopropilo (168 mg, 0,829 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para producir 5-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina X-4a (20 mg) como un semisólido.

25

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 27%

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 6 H), 4,44 (s, 4H), 4,79-4,85 (m, 2 H), 6,01-6,31 (m, 1 H), 6,87 (d, J=8,31 Hz, 4 H), 7,15 (d, J=8,31 Hz, 4 H), 7,76-7,81 (m, 1 H).

30 Etapa 2: Síntesis de 5-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoropiridin-2-amina X-4:

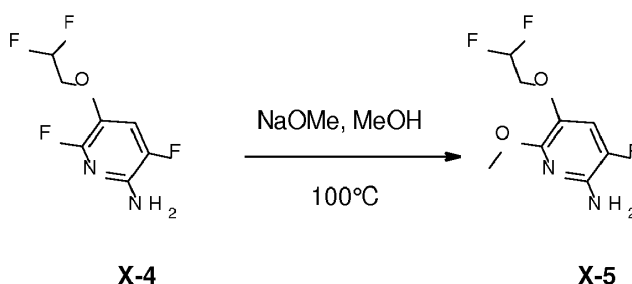
35 A una disolución de X-4a (540 mg, 1,20 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (54 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo presión de hidrógeno. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH (2 x 50 ml) y el filtrado se concentró a vacío para producir 5-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoropiridin-2-amina X-4 (300 mg) como un sólido marrón.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 71%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 211 (M+H)⁺, 60% de pureza.

A.5. Síntesis de 5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-amina X-5:



5 A una disolución de 5-(2,2-difluoroethoxy)-3,6-difluoropyridin-2-amina X-4 (0,39 g, 1,74 mmol) en MeOH (14 ml) se le añadió NaOMe (0,48 g, 8,79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con H₂O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (600 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para producir 5-(2,2-difluoroethoxy)-3-fluoro-6-metoxypyridin-2-amina X-5 (0,37 g) como un sólido marrón.

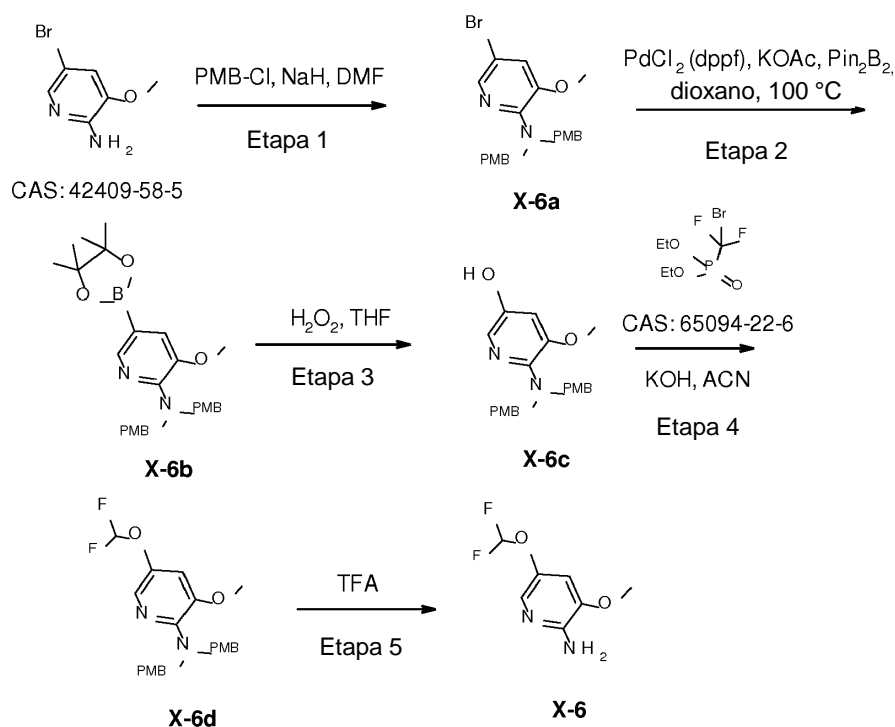
Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 67%

10 Método 2 de LC-MS básica (ES⁻): 221 (M-H)⁻, 70% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,78 (s, 3H) 4,13 (td, J=14,67, 3,42 Hz, 2H) 5,72 (s ancho, 2H) 6,13-6,45 (m, 1H) 7,34 (d, J= 10,76 Hz, 1H).

A.6. Síntesis de 5-(difluorometoxi)-3-metoxypyridin-2-amina X-6:



15 Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-6a:

A una disolución de 5-bromo-3-metoxi-piridin-2-amina (5,00 g, 24,6 mmol) en DMF (75 ml) se le añadió NaH (2,95 g, 73,9 mmol) por lotes a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota cloruro de *p*-metoxibencil (6,71 ml, 49,3 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

20 El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H₂O fría (250 ml) y una solución saturada de NH₄Cl (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 25 % en

hexanos) para producir 5-bromo-3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-6a (9,65 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 75%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 443 (M+H)⁺, 85% de pureza.

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,69 (s, 6H) 3,82 (s, 3H) 4,42 (s, 4H) 6,79-6,85 (m, 4H) 7,11 (d, J=8,31 Hz, 4H) 7,39 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,76 (d, J=1,96 Hz, 1H).

Etapa 2: Síntesis de 3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina X-6b:

10 A una disolución de 5-bromo-3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-6a (9,60 g, 18,3 mmol) en dioxano (300 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (9,31 g, 36,7 mmol) y KOAc (6,30 g, 64,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 min, seguido de la adición de PdCl₂(dppf) (1,34 g, 1,83 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y se calentó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con EtOAc (2 x 300 ml) y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 5 al 10 % de EtOAc en hexanos). El producto obtenido se agitó con pentano (50 ml), se decantó y se secó a vacío para proporcionar 3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina X-6b (5,10 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 47%

20 Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 491 (M+H)⁺, 83% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (s, 12H) 3,69 (s, 6H) 3,77 (s, 3H) 4,55 (s, 4H) 6,82 (d, J=8,80 Hz, 4H) 7,11 (d, J=8,31 Hz, 4H) 7,21 (s, 1H) 7,94 (s, 1H).

Etapa 3: Síntesis de 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-metoxipiridin-3-ol X-6c:

25 A una disolución de 3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina X-6b (5,00 g, 8,49 mmol) en THF (100 ml) se le añadió una disolución de H₂O₂ al 30 % en H₂O (40 ml) lentamente a 0 °C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en una disolución fría de Na₂S₂O₃ al 6 % en H₂O (600 ml) a 0 °C, se diluyó con H₂O (500 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 400 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío (a baja temperatura, 20 a 25 °C). El residuo se lavó con pentano (15 ml) para producir 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-metoxipiridin-3-ol X-6c (3,50 g de producto bruto) como un sólido amarillo pálido.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 381 (M+H)⁺, 84% de pureza.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,69 (s, 6H) 3,81 (s, 3H) 4,18 (s, 4H) 6,77 (d, J=2,45 Hz, 1H) 6,80 (d, J=8,31 Hz, 4H) 7,12 (d, J=8,80 Hz, 4H) 7,28 (d, J=2,45 Hz, 1H) 9,21 (s, 1H).

Etapa 4: Síntesis de 5-(difluorometoxi)-3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-6d:

40 A una disolución de 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-metoxipiridin-3-ol X-6c (3,30 g, 7,31 mmol) en CH₃CN (60 ml) se le añadió una disolución de KOH (2,26 g, 40,2 mmol) en H₂O (20 ml) gota a gota a 0 °C, seguido de la adición de dietilfosfonato de bromodifluorometilo (10,7 g, 40,2 mmol) a 0 °C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 5 % en hexanos) para proporcionar 5-(difluorometoxi)-3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-6d (3,21 g) como un semisólido de color amarillo pálido.

45 Rendimiento: 92%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 431 (M+H)⁺, 90% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,70 (s, 6H) 3,85 (s, 3H) 4,39 (s, 4H) 6,83 (d, J=8,80 Hz, 4H) 7,11-7,16 (m, 4H) 7,14 (t, J=74 Hz, 1H) 7,19 (d, J=2,45 Hz, 1H) 7,62 (d, J=1,96 Hz, 1H).

Etapa 5: Síntesis de 5-(difluorometoxi)-3-metoxipiridin-2-amina X-6:

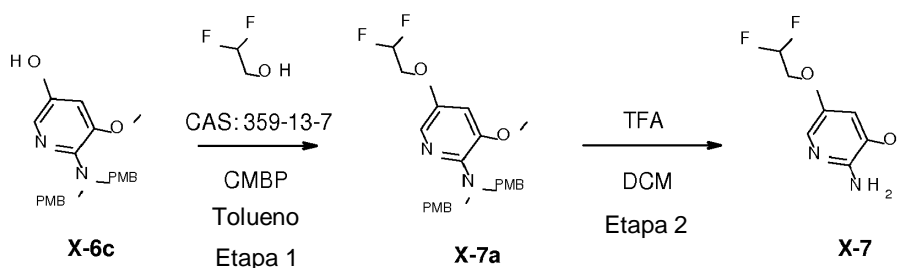
5 A 5-(difluorometoxi)-3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-6d (2,50 g, 5,26 mmol) se le añadió TFA (15 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con H₂O (400 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40 % en hexanos) para producir 5-(difluorometoxi)-3-metoxipiridin-2-amina X-6 (0,52 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 52%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 191 (M+H)⁺, 99% de pureza.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,79 (s, 3H) 5,77 (s, 2H) 6,98 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,01 (t, J= 74 Hz, 1H) 7,42 (d, J =1,96 Hz, 1H).

A.7. Síntesis de 5-(2,2-difluoroetoxi)-3-metoxipiridin-2-amina X-7:



15 Etapa 1: Síntesis de 5-(2,2-difluoroetoxi)-3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-7a:

20 A una disolución de 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-metoxipiridin-3-ol X-6c (2,80 g, 7,01 mmol) y 2,2-difluoroetanol (0,89 ml, 14,0 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió cianometiltributilfosforano (3,67 ml, 14,0 mmol) lentamente a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30 % en hexanos) para producir 5-(2,2-difluoroetoxi)-3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-7a (2,10 g) como un aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 67%

25 Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 445 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,68 (s, 6H) 3,85 (s, 3H) 4,24-4,34 (m, 6H) 6,19-6,49 (m, 1H) 6,80 (d, J=8,80 Hz, 4H) 7,03 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,11 (d, J=8,31 Hz, 4H) 7,48 (d, J=2,45 Hz, 1H).

Etapa 2: Síntesis de 5-(2,2-difluoroetoxi)-3-metoxipiridin-2-amina X-7:

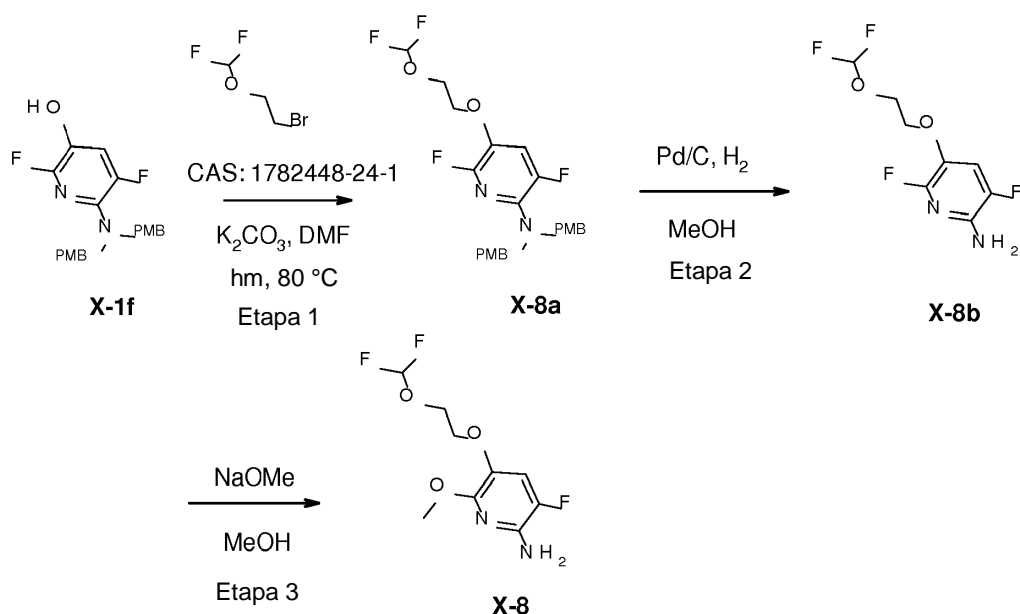
30 A 5-(2,2-difluoroetoxi)-3-metoxi-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-7a (1,70 g, 3,82 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió gota a gota TFA (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml), NaHCO₃ saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30 % en hexanos) para producir 5-(2,2-difluoroetoxi)-3-metoxipiridin-2-amina X-7 (0,605 g) como un sólido de color amarillo pálido.

Rendimiento: 74%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 205 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,77 (s, 3H) 4,23 (td, J=14,80, 3,67 Hz, 2H) 5,33 (s, 2H) 6,18-6,50 (m, 1H) 6,88 (d, J=2,45 Hz, 1H) 7,31 (d, J=2,45 Hz, 1H).

40 A.8. Síntesis de 5-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-amina X-8:



Etapa 1: Síntesis de 5-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3,6-difluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-8a:

5 A una disolución de 6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2,5-difluoro-piridin-3-ol X-1f (0,80 g, 1,52 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,63 g, 4,56 mmol) y 1-bromo-2-(difluorometoxi)etano (0,29 g, 1,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 85 °C durante 1,2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H_2O (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. La reacción se repitió con 0,70 g y 2 x 0,80 g y el producto bruto obtenido de las 4 reacciones se agrupó en DCM (200 ml) y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 8% en hexanos) para producir 5-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3,6-difluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-8a (1,31 g) como un líquido marrón.

Rendimiento: 34%

Método 2 de LC-MS básica (ES^+): 481 (M+H)⁺, 99% de pureza.

Etapa 2: Síntesis de 5-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3,6-difluoropiridin-2-amina X-8b:

15 A una disolución de 5-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3,6-difluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina X-8a (1,30 g, 2,36 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió Pd/C al 20 % (0,13 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo presión de hidrógeno. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con MeOH (2 x 30 ml). El filtrado se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó lavando con pentano (2 x 20 ml) para producir 5-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3,6-difluoropiridin-2-amina X-8b (0,525 g) como un sólido de color marrón pálido.

Rendimiento: 92%

Método 2 de LC-MS básica (ES^+): 241 (M+H)⁺, 99% de pureza.

25 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 4,03-4,07 (m, 2H) 4,08-4,10 (m, 2H) 6,07 (s, 2H) 6,68 (t, J=76 Hz 1H) 7,53-7,57 (m, 1H).

Etapa 3: Síntesis de 5-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-amina X-8

30 A una disolución de 5-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3,6-difluoropiridin-2-amina X-8b (0,70 g, 2,91 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió NaOMe (25 % en MeOH, 1,57 ml, 7,29 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 24 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía combi-flash (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 5-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-amina X-8 (0,45 g) como un sólido amarillo pálido.

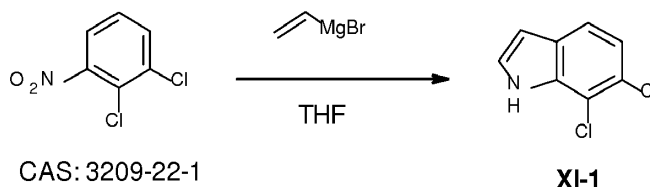
Rendimiento: 59%

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 253 (M+H)⁺, 94% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,77 (s, 3H) 4,03-4,06 (m, 4H) 5,61 (s, 2H) 6,72 (t, J=76 Hz, 1H) 7,26 (d, J=11,25 Hz, 1H).

B. Síntesis de intermedios de Fórmula XI

5 B.1. Síntesis de 6,7-dicloro-1H-indol XI-1:



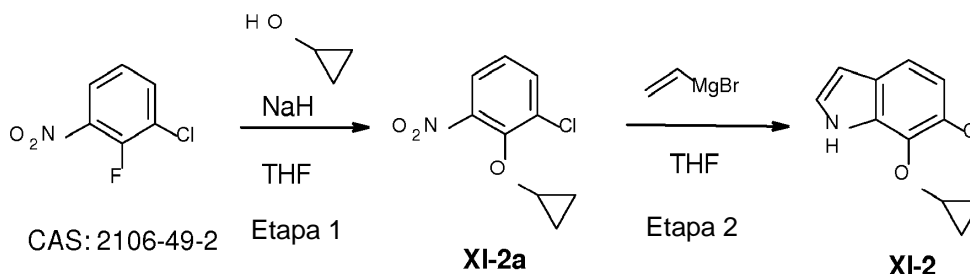
10 A una disolución de 1,2-dicloro-3-nitro-benceno (4,00 g, 20,8 mmol) en THF (60 ml) se le añadió bromuro de vinilmagnesio (1 M, 83,3 ml, 83,3 mmol) a -78 °C y el la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 2 % en hexanos) para producir 6,7-dicloro-1H-indol XI-1 (1,50 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 37%.

15 Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 186 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,56-6,57 (m, 1H), 7,30 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J=2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 11,62 (s ancho, 1H).

B.2. Síntesis de 6-cloro-7-ciclopropoxi-1H-indol XI-2:



20 Etapa 1: Síntesis de 1-cloro-2-ciclopropoxi-3-nitrobenceno XI-2a:

25 A una suspensión agitada de NaH (0,91 g, 22,8 mmol) en THF (30 ml) se le añadió ciclopropanol (1,08 ml, 17,1 mmol) en una atmósfera inerte a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de 1-cloro-2-fluoro-3-nitrobenceno (2,00 g, 11,4 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo picado y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (60 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10 % en hexanos) para producir 1-cloro-2-ciclopropoxi-3-nitrobenceno XI-2a (1,20 g) como un aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 49%.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,60-0,66 (m, 2H), 0,72-0,77 (m, 2H), 4,28-4,33 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H).

Etapa 2: Síntesis de 6-cloro-7-ciclopropoxi-1H-indol XI-2:

35 A una disolución de 1-cloro-2-ciclopropoxi-3-nitrobenceno XI-2a (1,15 g, 5,38 mmol) en THF (22 ml) se le añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (1 M, 21,5 ml, 21,5 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (70 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. La reacción se repitió con 0,92 g y el producto bruto obtenido de

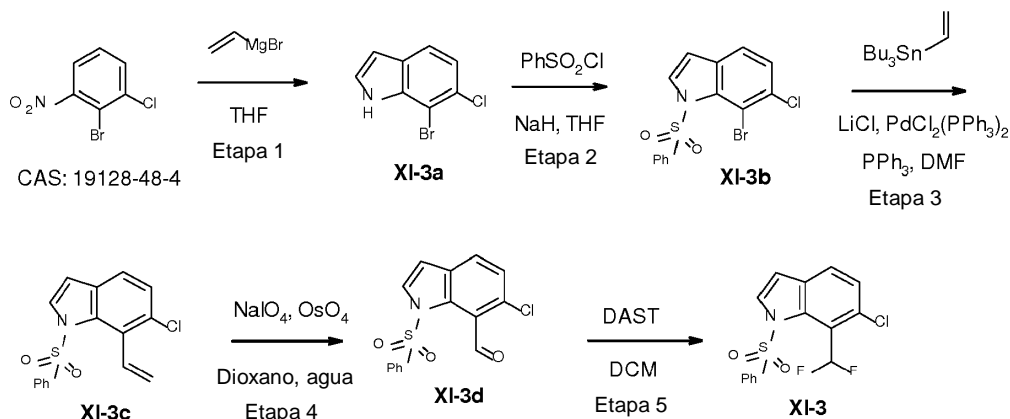
las 2 reacciones se agrupó y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10 % en hexanos) para producir 6-cloro-7-ciclopropoxi-1H-indol XI-2 (0,69 g) como un líquido amarillo pálido.

Rendimiento: 41%.

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 208 (M+H)⁺, 91% de pureza.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,52-0,61 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 2H), 4,39-4,43 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 1H), 6,99 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 11,35 (s ancho, 1H).

B.3. Síntesis de 6-cloro-7-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol XI-3:



Etapa 1: Síntesis de 7-bromo-6-cloro-1H-indol XI-3a

- 10 A una disolución de 2-bromo-1-cloro-3-nitro-benceno (4,50 g, 19,0 mmol) en THF (90 ml) se le añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (9,99 g, 76,1 mmol) a -78 °C y se la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. La reacción se repitió a una escala de 4,5 g y la mezcla bruta de las 2 reacciones se agrupó. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (500 ml), se diluyó con H₂O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 2 % en hexanos) para producir 7-bromo-6-cloro-1H-indol XI-3a (3,05 g) como un sólido amarillo.
- 15

Rendimiento: 33%

Método 2 de LCMS básica (ES⁻): 228 (M-H)⁻, 96% de pureza.

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,59 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,18 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,41-7,45 (m, 1H) 7,57 (d, J=8,31 Hz, 1H) 11,48 (s ancho, 1H)

Etapa 2: Síntesis de 7-bromo-6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol XI-3b:

- A una suspensión agitada de NaH (2,42 g, 60,5 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió 7-bromo-6-cloro-1H-indol XI-3a (7,00 g, 30,2 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de fenilsulfonyl (5,79 ml, 45,4 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto orgánico obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20 % en hexanos) para producir 7-bromo-6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol XI-3b (7,50 g) como un sólido blanquecino.
- 25
- 30

Rendimiento: 54%

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 370 (M+H)⁺, 81% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,88 (d, J=3,42 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 3H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,87 (d, J= 3,42 Hz, 1H), 8,01 (d, J=7,82 Hz, 2H).

- 35 Etapa 3: Síntesis de 6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-7-vinil-1H-indol XI-3c:

A una disolución de 7-bromo-6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol XI-3b (4,00 g, 8,72 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió tributyl(vinil)estannano (3,07 ml, 10,5 mmol), trifenilfosfina (0,11 g, 0,44 mmol) y LiCl (1,11 g, 26,2 mmol) y la mezcla

de reacción se purgó con argón durante 10 min. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,31 g, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc (2 x 40 ml). El filtrado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20 % en hexanos) para producir 6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-7-vinil-1H-indol XI-3c (2,80 g) como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 98%

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,88 (d, $J=18,10$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J=12,23$ Hz, 1H), 6,81-6,89 (m, 1H), 6,93 (d, $J=3,91$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=8,31$ Hz, 1H), 7,54-7,63 (m, 3H), 7,70 (d, $J=7,34$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=7,83$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J=3,42$ Hz, 1H).

Etapa 4: Síntesis de 6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-7-carbaldehído XI-3d:

A una disolución de 6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-7-vinil-1H-indol XI-3c (2,50 g, 7,63 mmol) en THF (20 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió OsO_4 (0,04 M en agua, 3,77 ml, 0,15 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió NaIO_4 (4,08 g, 19,1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). El filtrado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar 6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-7-carbaldehído XI-3d (0,60 g) como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 24%

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,01 (d, $J=3,91$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,31$ Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 3H), 7,78 (d, $J=8,80$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=3,91$ Hz, 1H), 10,43 (s, 1H).

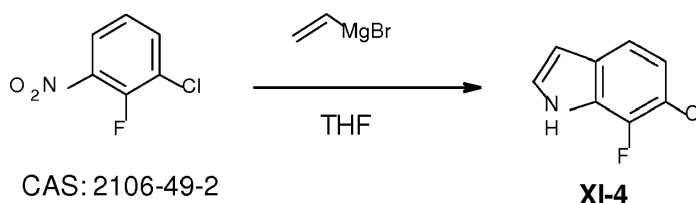
Etapa 5: Síntesis de 6-cloro-7-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol XI-3:

A una disolución de 6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-7-carbaldehído XI-3d (0,60 g, 1,84 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió fluoruro de dietilaminoazufre (1,06 ml, 7,36 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en hielo H_2O (15 ml), se alcalinizó con una disolución saturada de NaHCO_3 (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20 % en hexanos) para producir 6-cloro-7-(difluorometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol XI-3 (0,55 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 81%

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,67 (d, $J=3,91$ Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 4H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,58 (d, $J=8,31$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=3,42$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J=52$ Hz, 1H).

B.4. Síntesis de 6-cloro-7-fluoro-1H-indol XI-4:

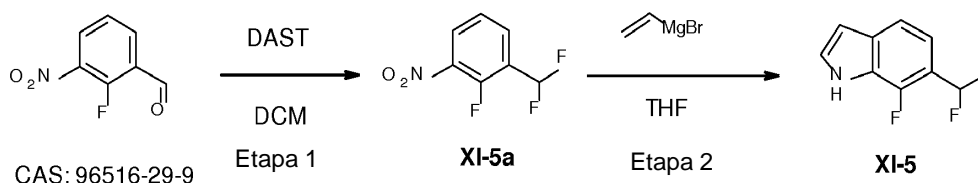


A una disolución de 1-cloro-2-fluoro-3-nitro-benceno (2,50 g, 14,2 mmol) en THF (50 ml) se le añadió bromuro de vinilmagnesio (5,61 g, 42,7 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (100 ml), se diluyó con H_2O (400 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 5 % en hexanos) para producir 6-cloro-7-fluoro-1H-indol XI-4 (0,60 g) como un líquido rojo.

Rendimiento: 17%

Método 2 de LCMS básica (ES): 168 (M-H)⁻, 66% de pureza.

B.5. Síntesis de 6-(difluorometil)-7-fluoro-1H-indol XI-5:



Etapa 1: Síntesis de 1-(difluorometil)-2-fluoro-3-nitro-benceno XI-5a:

5 A una disolución de 2-fluoro-3-nitro-benzaldehído (2,0 g, 11,8 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió fluoruro de dietilaminoazufre (7,63 g, 47,3 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con DCM (2 × 200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para producir 1-(difluorometil)-2-fluoro-3-nitro-benceno XI-5a (2,23 g) como un líquido de color marrón pálido.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 96%

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (t, J=52 Hz, 1 H), 7,60 (t, J=8,07 Hz, 1 H), 8,05 (t, J=6,85 Hz, 1 H), 8,35 (t, J=7,82 Hz, 1H).

Etapa 2: Síntesis de 6-(difluorometil)-7-fluoro-1H-indol XI-5:

15 A una disolución de 1-(difluorometil)-2-fluoro-3-nitro-benceno XI-5a (2,21 g, 11,2 mmol) en THF (20 ml) se le añadió bromuro de vinilmagnesio (disolución 1 M en THF, 45 ml, 45 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (40 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml).

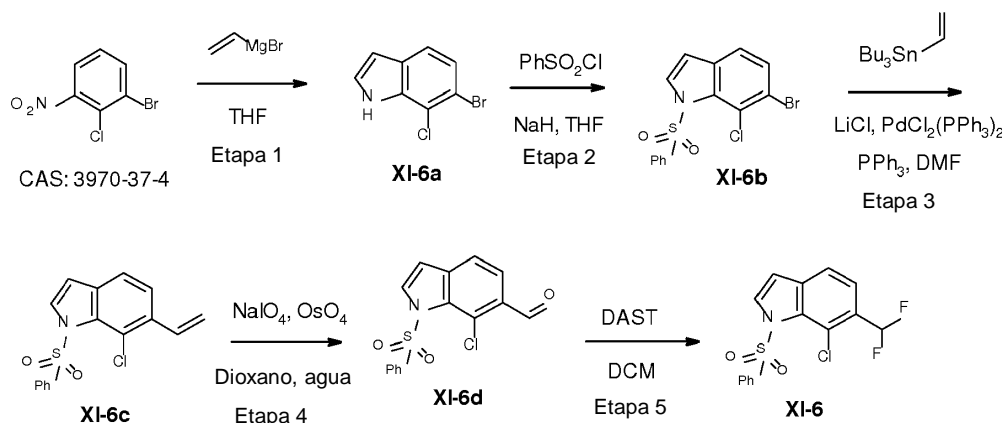
20 La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 6-(difluorometil)-7-fluoro-1H-indol XI-5 (0,54 g) como un aceite marrón.

Rendimiento: 25%

Método 2 de LCMS básica (ES): 184 (M-H)⁻; 95% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,57 - 6,62 (m, 1 H), 7,14-7,17 (m, 1 H), 7,29 (t, J=56 Hz 1 H), 7,48 (d, J=8,19 Hz, 1 H), 7,56 (t, J=2,69 Hz, 1 H), 11,94 (s ancho, 1 H).

25 B.6. Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-7-cloro-6-(difluorometil)indol XI-6:



Etapa-1: Síntesis de 6-bromo-7-cloro-1H-indol XI-6a

30 A una disolución de 1-bromo-2-cloro-3-nitro-benceno (5,0 g, 21,1 mmol) en THF (80 ml) se le añadió bromuro de vinilmagnesio (disolución 1 M en THF, 84,6 ml, 84,6 mmol) gota a gota a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (70 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 3 al 5 % de EtOAc en hexanos) para producir 6-bromo-7-cloro-1H-indol XI-6a (2,5 g) como un sólido amarillo.

Rendimiento: 49%

Método 2 de LCMS básica (ES⁻): 228 (M-H)⁻, 96% de pureza.

5 Etapa 2: Síntesis de 6-bromo-7-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol XI-6b:

A una suspensión agitada de NaH (0,87 g, 21,7 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió 6-bromo-7-cloro-1H-indol XI-6a (2,5 g, 10,8 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota cloruro de fenilsulfonilo (2,3 g, 13 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para producir 6-bromo-7-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol XI-6b (3,0 g) como un sólido de color marrón pálido.

10

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 71%

15 Método 2 de LCMS básica (ES⁻): 368 (M-H)⁻, 95% de pureza.

Etapa 3: Síntesis de 7-cloro-1-(fenilsulfonil)-6-vinil-1H-indol XI-6c:

A una disolución de 6-bromo-7-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol XI-6b (1,5 g, 3,86 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió tributil(vinil)estannano (1,47 g, 4,63 mmol), trifenilfosfina (50 mg, 0,19 mmol) y LiCl (0,49 g, 11,6 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0,13 g, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). El filtrado se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20 % en hexanos) para producir 7-cloro-1-(fenilsulfonil)-6-vinil-1H-indol XI-6c (0,80 g) como un sólido blanquecino.

20

25 Rendimiento: 64%

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 318 (M+H)⁺, 98% de pureza.

Etapa 4: Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-7-cloro-indol-6-carbaldehído XI-6d:

A una disolución de 7-cloro-1-(fenilsulfonil)-6-vinil-1H-indol XI-6c (1,40 g, 4,19 mmol) en THF (70 ml) y H₂O (15 ml) se le añadió OsO₄ (0,04 M en agua, 2,07 ml, 0,08 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Se añadió NaIO₄ (2,69 g, 12,6 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml). El precipitado se filtró y se secó a vacío para producir 1-(bencenosulfonil)-7-cloro-indol-6-carbaldehído XI-6d (1,30 g) como un sólido marrón.

30

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

35 Rendimiento: 82%

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 320 (M+H)⁺, 82% de pureza.

Etapa 5: Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-7-cloro-6-(difluorometil)indol XI-6:

A una disolución de 1-(bencenosulfonil)-7-cloro-indol-6-carbaldehído XI-6d (1,20 g, 3,1 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió fluoruro de dietilaminoazufre (1,78 ml, 12,4 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en hielo H₂O (50 ml), se alcalinizó con una disolución saturada de NaHCO₃ (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20 % en hexanos) para producir 1-(bencenosulfonil)-7-cloro-6-(difluorometil)indol XI-6 (0,65 g) como un sólido blanquecino.

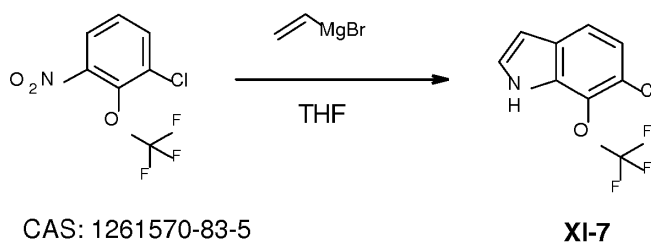
40

45

Rendimiento: 60%

Método 2 de LCMS básica (ES⁻): 340 (M-H)⁻, 97% de pureza.

B.7. Síntesis de 6-cloro-7-(trifluorometoxi)-1H-indol XI-7:



5 A una disolución de 1-cloro-3-nitro-2-(trifluorometoxi)benceno (2,10 g, 8,69 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF, 34,8 ml, 34,8 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 2 al 4 % de EtOAc en hexanos) para producir 6-cloro-7-(trifluorometoxi)-1H-indol XI-7 (1,10 g) como un líquido amarillo pálido.

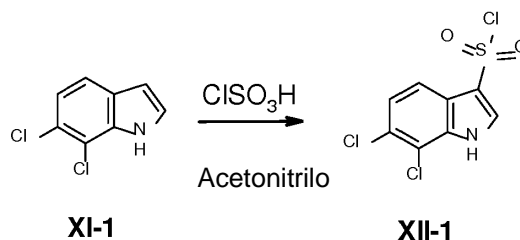
10 Rendimiento: 49%.

Método 2 de LCMS básica (ES): 234 (M-H)⁻, 92% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,61 (t, J=2,4 Hz, 1H) 7,15 (d, J=8,0 Hz, 1H) 7,54 (t, J=2,4 Hz, 1H) 7,62 (d, J=8,8 Hz, 1H) 11,8 (s ancho, 1H).

C. Síntesis de intermedios de fórmula XII

15 C.1. Método A. Síntesis de cloruro de 6,7-dicloro-1H-indol-3-sulfonilo XII-1



20 A una disolución de 6,7-dicloro-1H-indol XI-1 (1,35 g, 6,89 mmol) en CH₃CN (15 ml) se le añadió gota a gota ácido clorosulfónico (1,60 ml, 24,1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en H₂O enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para producir cloruro de 6,7-dicloro-1H-indol-3-sulfonilo XII-1 (0,80 g) como un sólido marrón.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 39%.

25 Método 2 de LCMS básica (ES): 282 (M-H)⁻, 50% de pureza.

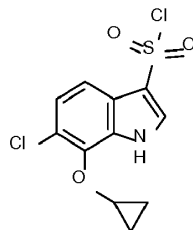
Los siguientes intermedios de la Tabla 4 pueden sintetizarse según un método análogo al Método A.

Tabla 4:

Nº	Indoles XI	Condiciones, Tiempo	Rendimiento (%)
XII-2	XI-2	t.a., 2 h	25
XII-3	XI-3	t.a., 2 h	bruto
XII-4	XI-3a	t.a., 2 h	bruto

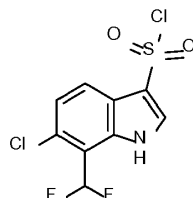
Nº	Indoles XI	Condiciones, Tiempo	Rendimiento (%)
XII-5	XI-5	t.a., 2 h	43
XII-6	XI-6	t.a., 2 h	bruto

Cloruro de 6-cloro-7-ciclopropoxi-1H-indol-3-sulfonilo XII-2



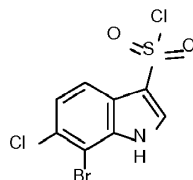
Método 2 de LCMS básica (ES⁻): 304 (M-H)⁻, 16% de pureza.

5 Cloruro de 6-cloro-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonilo XII-3



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (t, J=54 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 8,08 (d, J=2,93 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,31 Hz, 1H), 9,51 (s ancho, 1H).

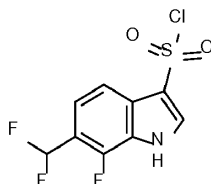
Cloruro de 7-bromo-6-cloro-1H-indol-3-sulfonilo XII-4



10

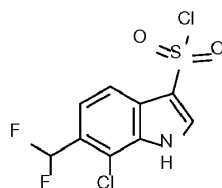
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,23 (d, J=8,37 Hz, 1H), 7,41 (d, J=2,46 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,37 Hz, 1H), 11,50 (s ancho, 1H).

Cloruro de 6-(difluorometil)-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonilo XII-5



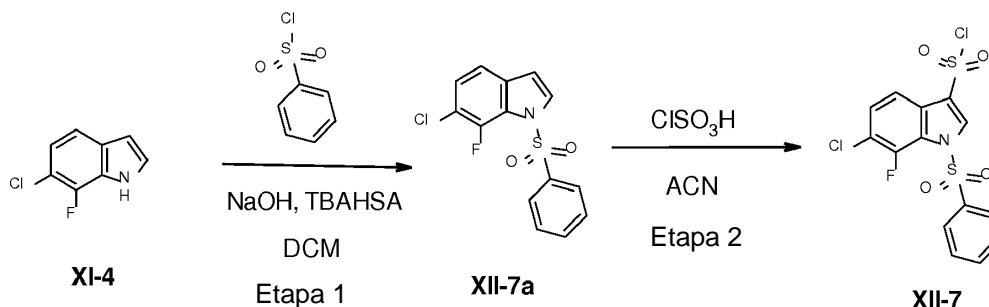
15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,17-7,21 (m, 1 H), 7,29 (t, J=54 Hz 1 H), 7,52 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 11,92 (s ancho, 1 H).

Cloruro de 7-cloro-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonilo XII-6



Producto bruto

C.2. Síntesis de cloruro de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-7-fluoro-indol-3-sulfonyl XII-7



5 Etapa 1: Síntesis de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-7-fluoro-indol XII-7a

A una suspensión agitada de hidróxido de sodio finamente pulverizado (3,54 g, 0,088 mol) en diclorometano (60 ml) previamente enfriada sobre un baño de hielo se le añadió 6-cloro-7-fluoro-1H-indol XI-4 (5 g, 0,029 mol) como una sola porción, seguido de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,501 g, 0,001 mol). Se continuó agitando durante 10 minutos más, luego se añadió gota a gota una disolución de cloruro de bencenosulfonyl (4,2 ml, 0,033 mol) en diclorometano (15 ml) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Kieselguhr, enjuagando la torta de filtración con diclorometano (2 x 50 ml). El filtrado se lavó con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se concentró a vacío para producir 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-7-fluoro-indol XII-7a (8,57 g) como un sólido beige oscuro.

15 Rendimiento: 90%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,95 (dd, J = 3,7, 2,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 6,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (tt, J = 6,9, 1,9 Hz, 2H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,99 (d, J = 3,7 Hz, 1H).

Etapa 2: Síntesis de cloruro de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-7-fluoro-indol-3-sulfonyl XII-7

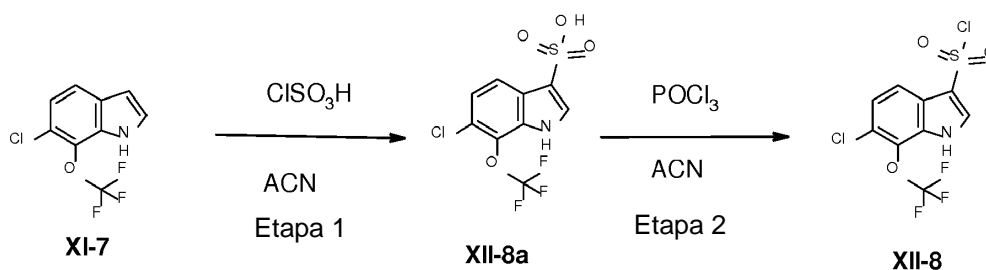
A una disolución agitada de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-7-fluoro-indol XII-7a (8,50 g, 0,027 mol) en acetonitrilo (85 ml) previamente enfriado sobre un baño de hielo se le añadió ácido clorosulfónico (9,12 ml, 0,137 mol) gota a gota durante 20 min y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente con agitación en hielo-agua (340 ml) durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, enjuagando la torta de filtración con agua enfriada con hielo (3 x 50 ml) y ciclohexano (50 ml). Luego, la torta de filtración se secó bajo un flujo de nitrógeno durante 2 horas y luego en una estufa de vacío a 40 °C durante 16 horas para producir cloruro de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-7-fluoro-indol-3-sulfonyl XII-7 (7,82 g) como un sólido de color rosa claro.

Rendimiento: 66%.

Método 4 de LCMS ácida (ES⁺): 388 (M+H)⁺, 95% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,44 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 3H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 2H).

C.3. Síntesis de cloruro de 6-cloro-7-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonyl XII-8



Etapa 1: Síntesis de ácido 6-cloro-7-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-sulfónico XII-8a:

5 A una disolución de 6-cloro-7-(trifluorometoxi)-1H-indol XI-7 (0,10 g, 0,39 mmol) en CH₃CN (3 ml) se le añadió ClSO₃H (0,10 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en H₂O enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para producir ácido 6-cloro-7-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-sulfónico XII-8a (0,11 g de producto bruto) como un líquido de color marrón pálido.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 Método 2 de LCMS básica (ES): 314 (M-H)⁻, 91% de pureza.

Etapa 2: Síntesis de cloruro de 6-cloro-7-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonilo XII-8:

15 A una disolución de ácido 6-cloro-7-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-sulfónico XII-8a (0,11 g, 0,28 mmol) en CH₃CN (3 ml) se le añadió POCl₃ (0,1 ml, 1,12 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con H₂O enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido (0,1 g, 0,3 mmol) se disolvió en CH₃CN (6 ml) y POCl₃ (0,11 ml, 1,22 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con H₂O enfriada con hielo (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para producir cloruro de 6-cloro-7-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonilo XII-8 (0,13 g de producto bruto) como un líquido marrón.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

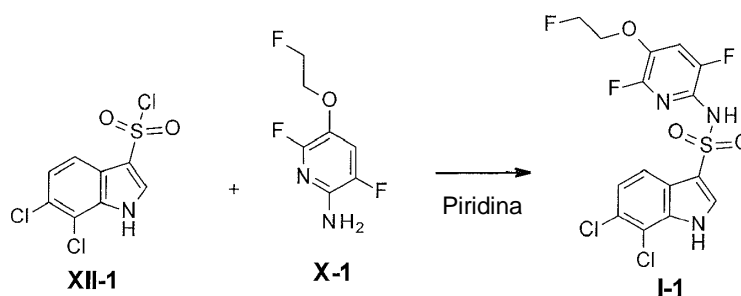
Método 2 de LCMS básica (ES): 332 (M-H)⁻

Compuestos de ejemplo

25 D. Síntesis de compuestos de Fórmula general I

Todos los compuestos de la presente invención descritos específicamente en la presente memoria se denominan "I-x", donde "x" se refiere a un número que identifica los compuestos individuales. En consecuencia, los compuestos de ejemplo se denominan I-1, I-2, I-3, etc. Esto es independiente de si algún compuesto se pudiera describir también mediante cualquier fórmula subgenérica de la presente memoria, p. ej. mediante la Fórmula II, III o IV, y similares.

30 D.1. Método B. Síntesis de 6,7-dicloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-1



A una disolución de 3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-amina X-1 (0,10 g, 0,44 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de 6,7-dicloro-1H-indol-3-sulfonilo XII-1 (0,33 g, 1,10 mmol) en porciones a 0 °C durante un período de 20 min, seguido de la adición de DMAP (0,01 g, 0,09 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó a 100

ES 2 929 829 T3

5 °C durante 30 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trituró con HCl 2 N (10 ml), se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30 % en hexanos) para producir 6,7-dicloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-1 (0,065 g) como un sólido blanco.

Rendimiento: 34%.

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 440 (M+H)⁺, 99% de pureza.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,22-4,25 (m, 1H), 4,31-4,34 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 7,39 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 10,64 (s ancho, 1H), 12,52 (s ancho, 1H).

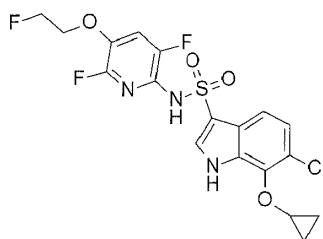
Los siguientes compuestos de la Tabla 5 se pueden sintetizar de acuerdo con un método análogo al Método B.

Tabla 5:

Nº	Cloruros de sulfonilo XII	Aminas X	Condiciones, Tiempo	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
I-2	XII-2	X-1	90 °C, 16 h	40% de EtOAc/Hexano	12
I-3	XII-3	X-1	DMAP cat., 90 °C, 24 h	40% de EtOAc/Hexano	17
I-4	XII-4	X-1	DMAP cat., 80 °C, 16 h	20% de EtOAc/Hexano	69
I-5	XII-1	X-2	DMAP cat., 90 °C, 12 h	60% de EtOAc/Hexano	11
I-6	XII-1	X-3	DMAP cat., 90 °C, 12 h	60% de EtOAc/Hexano	10
I-7	XII-3	X-2	DMAP cat., 90 °C, 16 h	60% de EtOAc/Hexano	20
I-8	XII-5	X-2	DMAP cat., 90 °C, 16 h	60% de EtOAc/Hexano	5
I-9	XII-6	X-3	DMAP cat., 90 °C, 16 h	60% de EtOAc/Hexano	47
I-13	XII-1	X-5	DMAP cat., 90 °C, 2 h	60% de EtOAc/Hexano	53
I-14	XII-3	X-3	DMAP cat., 90 °C, 16 h	30% de EtOAc/Hexano	34
I-15	XII-3	X-5	DMAP cat., 90 °C, 16 h	30% de EtOAc/Hexano	38
I-16	XII-1	X-6	DMAP cat., 90 °C, 2 h	60% de EtOAc/Hexano	33
I-17	XII-3	X-6	DMAP cat., 90 °C, 16 h	40% de EtOAc/Hexano	28
I-18	XII-8	X-1	80 °C, 16 h	50-70% de EtOAc/Hexano	7
I-19	XII-5	X-3	DMAP cat., 80 °C, 16 h	30% de EtOAc/Hexano	2
I-20	XII-6	X-5	DMAP cat., 80 °C, 5 h	30% de EtOAc/Hexano	23
I-21	XII-1	X-7	DMAP cat., 90 °C, 2 h	60% de EtOAc/Hexano	79

6-cloro-7-ciclopropiloxi-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-2

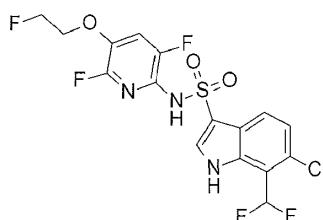
ES 2 929 829 T3



Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 462 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,54-0,56 (m, 2H), 0,86-0,88 (m, 2H), 4,25-4,27 (m, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,40-4,43 (m, 1H), 4,63-4,65 (m, 1H), 4,75-4,78 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 10,56 (s ancho, 1H), 12,31 (s ancho, 1H).

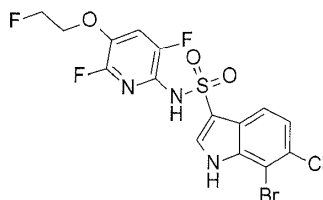
6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxy)piridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida I-3



Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 456 (M+H)⁺, 99% de pureza.

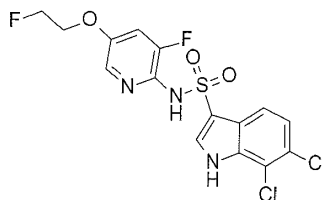
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,27-4,32 (m, 1H), 4,35-4,41 (m, 1H), 4,64-4,69 (m, 1H), 4,74-4,80 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,86 Hz, 1H), 7,53 (t, J=56 Hz, 1H), 7,83 (t, J=9,11 Hz, 1H), 7,90-7,96 (m, 2H), 10,65 (s, 1H), 12,28 (s ancho, 1H).

7-bromo-6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxy)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-4



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,27-4,30 (m, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 4,64-4,67 (m, 1H), 4,76-4,80 (m, 1H), 7,41 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H), 7,97 (d, J=2,93 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H), 12,47 (s ancho, 1H).

6,7-dicloro-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxy)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-5

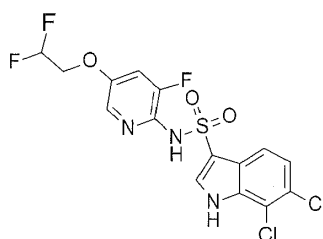


Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 422 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,21 - 4,26 (m, 1H), 4,30 - 4,34 (m, 1H), 4,62 - 4,67 (m, 1H), 4,74 - 4,79 (m, 1H), 7,40 (d, J=8,67 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=11,27, 2,60 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,67 Hz, 1H), 7,83 (d, J=2,60 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 12,60 (s ancho, 1H).

6,7-dicloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxy)-3-fluoropiridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-6

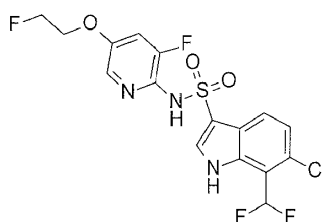
ES 2 929 829 T3



Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 440 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,37 (td, J=14,74, 3,47 Hz, 2 H), 6,22 - 6,52 (m, 1 H), 7,40 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=11,27, 2,60 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=8,67 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=2,17 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 10,52 (s ancho, 1 H), 12,61 (s ancho, 1 H).

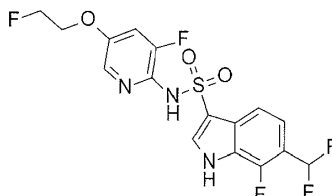
6-cloro-7-(difluorometil)-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-7



Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 438 (M+H)⁺, 98% de pureza.

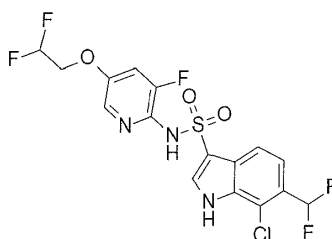
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,20 - 4,26 (m, 1 H), 4,28 - 4,35 (m, 1 H), 4,60 - 4,66 (m, 1 H), 4,71 - 4,79 (m, 1 H), 7,35 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,48-7,50 (m, 1 H), 7,52 (t, J=52 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 2 H), 10,43 (s, 1 H), 12,21 (s ancho, 1 H).

6-(difluorometil)-7-fluoro-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-8



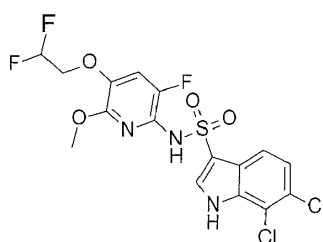
Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 422 (M+H)⁺, 98% de pureza.

7-cloro-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida I-9



Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 456 (M+H)⁺, 98% de pureza.

6,7-dicloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-13

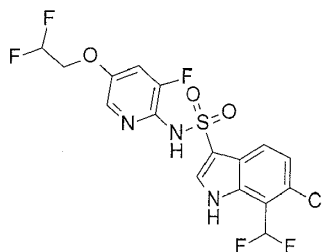


ES 2 929 829 T3

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 470 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,43 (s, 3H) 4,28 (td, J=14,43, 3,42 Hz, 2H) 6,19-6,50 (m, 1H) 7,39 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,53 (d, J=10,27 Hz, 1H) 7,71 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,00 (d, J=1,96 Hz, 1H) 10,36 (s ancho, 1H) 12,58 (s ancho, 1H).

6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoropiridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida I-14

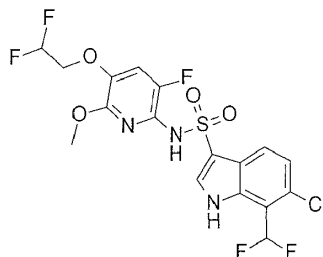


5

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 456 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,37 (td, J=14,67, 3,42 Hz, 2H) 6,22-6,52 (m, 1H) 7,37 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,53 (t, J=54 Hz, 1H) 7,56-7,62 (m, 1H) 7,87 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,89-7,96 (m, 2H) 10,54 (s, 1H) 12,24 (s ancho, 1H).

6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida I-15

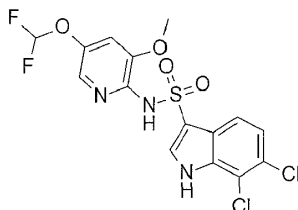


10

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 486 (M+H)⁺, 97% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,41 (s, 3H) 4,29 (td, J=14,43, 3,42 Hz, 2H) 6,19-6,50 (m, 1H) 7,37 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,52-7,57 (m, 1H) 7,53 (t, J=54 Hz, 1H) 7,90-7,95 (m, 2H) 10,35 (s, 1H) 12,21 (s ancho, 1H).

6,7-dicloro-N-[5-(difluorometoxi)-3-metoxipiridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-16

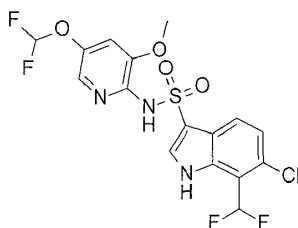


15

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 438 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,78 (s, 3H) 7,16 (t, J=74 Hz, 1H) 7,25 (d, J=2,45 Hz, 1H) 7,41 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,62 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,92 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,09 (s, 1H) 10,28 (s ancho, 1H) 12,59 (s ancho, 1H).

6-cloro-N-[5-(difluorometoxi)-3-metoxipiridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida I-17



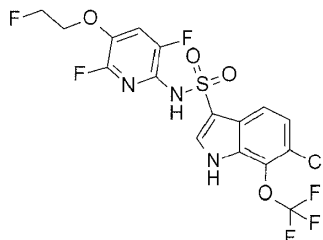
20

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 454 (M+H)⁺, 99% de pureza.

ES 2 929 829 T3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,78 (s, 3H) 7,16 (t, J=74 Hz, 1H) 7,25 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,39 (s, 1H) 7,52 (t, J=54 Hz, 1H) 7,62 (d, J=1,47 Hz, 1H) 8,02 (s, 1H) 8,13 (d, J=8,31 Hz, 1H) 10,30 (s ancho, 1H) 12,21 (s ancho, 1H).

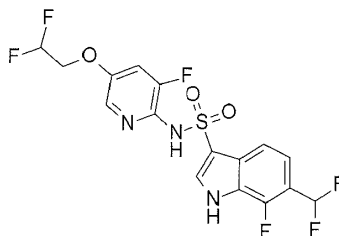
6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-7-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonamida 1-18



5 Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 490 (M+H)⁺, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,23-4,25 (m, 1H) 4,31-4,33 (m, 1H) 4,61-4,67 (m, 1H) 4,73-4,79 (m, 1H) 7,36 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,71-7,79 (m, 1H) 7,83 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,05 (s ancho, 1H) 10,69 (s, 1H) 12,70 (s ancho, 1H).

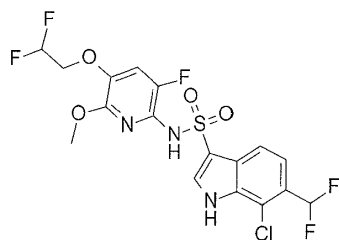
N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoropiridin-2-il]-6-(difluorometil)-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida 1-19



10 Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 440 (M+H)⁺, 82% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,36 (td, J=14,68, 3,47 Hz, 2H) 6,22-6,51 (m, 1H) 7,33 (t, J=54 Hz, 1H) 7,33-7,38 (m, 1H) 7,58 (dd, J=11,10, 2,31 Hz, 1H) 7,69 (d, J=8,32 Hz, 1H) 7,86 (d, J=2,31 Hz, 1H) 8,11 (s, 1H) 10,54 (s ancho, 1H) 12,92 (s ancho, 1H).

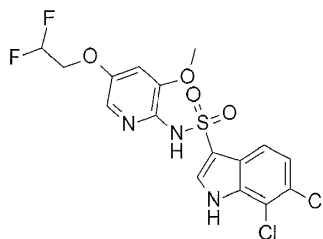
7-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida I-20



15 Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 486 (M+H)⁺, 98% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,41 (s, 3H) 4,28 (td, J=14,55, 3,18 Hz, 2H) 6,19-6,49 (m, 1H) 7,33 (t, J=56 Hz, 1H) 7,48 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,54 (d, J=10,27 Hz, 1H) 7,86 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,12 (s, 1H) 10,40 (s ancho, 1H) 12,73 (s ancho, 1H).

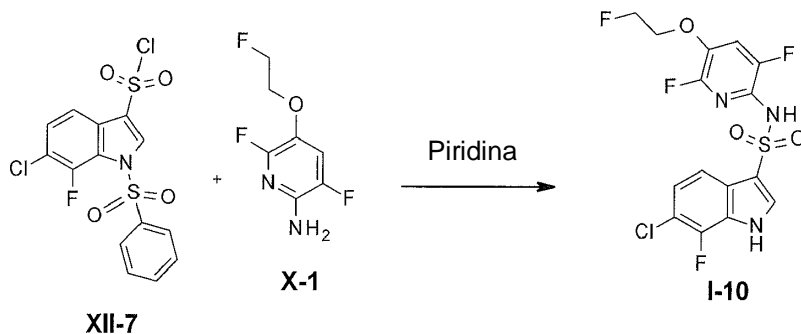
20 6,7-dicloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-metoxipiridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-21



Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 452 (M+H)⁺, 98% de pureza.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,67 (s, 3 H) 4,29 (td, $J=14,67$, 2,93 Hz, 2 H) 6,15 - 6,46 (m, 1 H) 7,04 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,83 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 9,89 (s ancho, 1 H) 12,48 (s ancho, 1 H)

D.2. Síntesis de 6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida I-10



5

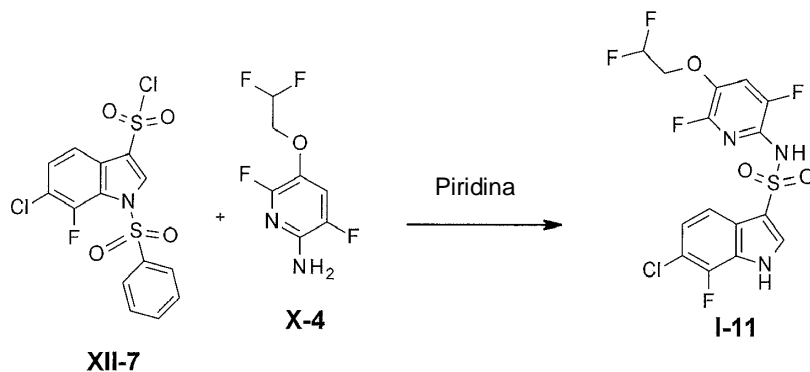
A una disolución de 3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-amina X-1 (50 mg, 0,26 mmol) en piridina (1 ml) se le añadió cloruro de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-7-fluoro-indol-3-sulfonilo XII-7 (106 mg, 0,26 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 0 al 10 % de MeOH en DCM) seguido de un Método 1 de LCMS preparativa básica para proporcionar 6 mg de 6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida I-10 como un sólido amarillo pálido.

10

Rendimiento: 5%.

Método 1 de LCMS básica (ES): 422 (M-H) $^-$, 97% de pureza.

15 D.3. Síntesis de 6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoropiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida I-11



20

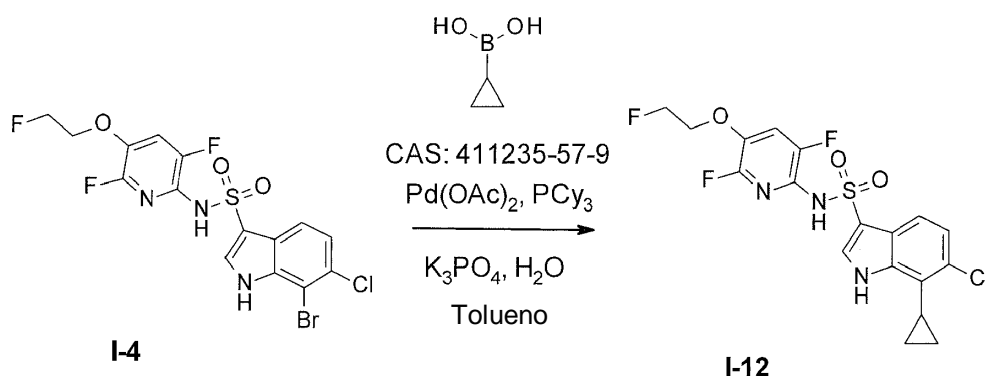
A una disolución de 5-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoropiridin-2-amina X-4 (154 mg, 0,37 mmol) en piridina (1 ml) se le añadió cloruro de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-7-fluoro-indol-3-sulfonilo XII-7 (150 mg, 0,37 mmol) y luego se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 0 al 5 % de MeOH en DCM) seguido de un Método 1 de LCMS preparativa básica para proporcionar 32 mg de 6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoropiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida I-11 como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 20%.

25 Método 1 de LCMS básica (ES): 440 (M-H) $^-$, 97% de pureza.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,41 (td, $J=14,6$, 3,5 Hz, 2H), 6,38 (t, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=8,6$, 6,5 Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 10,72 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).

D.4. Síntesis de 6-cloro-7-ciclopropil-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-12



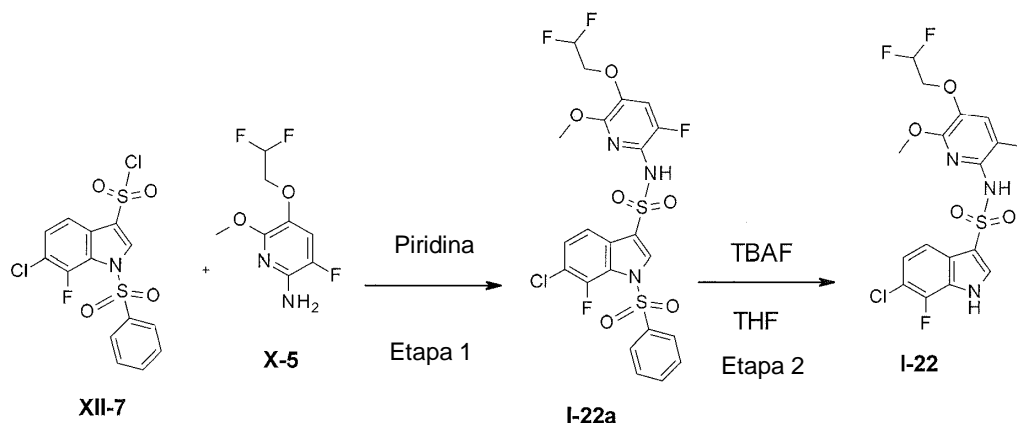
5 A una disolución de 7-bromo-6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxy)-2-piridil]-1H-indol-3-sulfonamida I-4 (0,25 g, 0,51 mmol) en tolueno (8 ml) y H₂O (0,8 ml) se le añadió K₃PO₄ (0,22 g, 1,01 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,07 g, 0,76 mmol) y triciclohexilfosfina (0,03 g, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 min seguido de la adición de Pd(OAc)₂ (0,01 g, 0,05 milimoles). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 min y se calentó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se lavó con H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20 % en hexanos) para producir 6-cloro-7-ciclopropil-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxy)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-12 (0,04 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 17%.

Método 2 de LCMS básica (ES⁺): 446 (M+H)⁺, 95% de pureza.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,68-0,70 (m, 2H), 1,09-1,17 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 4,32- 4,37 (m, 1H), 4,62-4,67 (m, 1H), 4,74-4,79 (m, 1H), 7,19 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,87 (d, J=2,93 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,90 (s ancho, 1H).

D.5. Síntesis de 6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxy)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida I-22



20 Etapa 1: Síntesis de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxy)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-fluoro-indol-3-sulfonamida I-22a

25 En un vial sellado se disolvió 5-(2,2-difluoroetoxy)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-amina X-5 (54 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml) bajo argón. Se añadió cloruro de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-7-fluoro-indol-3-sulfonilo XII-7 (100 mg, 0,24 mmol) a 0 °C y luego se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyendo con un gradiente de DCM y metanol de 100/0 a 98/2) para proporcionar 96 mg de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxy)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-fluoro-indol-3-sulfonamida I-22a como un aceite marrón.

Rendimiento: 66%.

Método 1 de LCMS básica (ES⁻): 592 (M-H)⁻

Etapa 2: Síntesis de N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida I-16

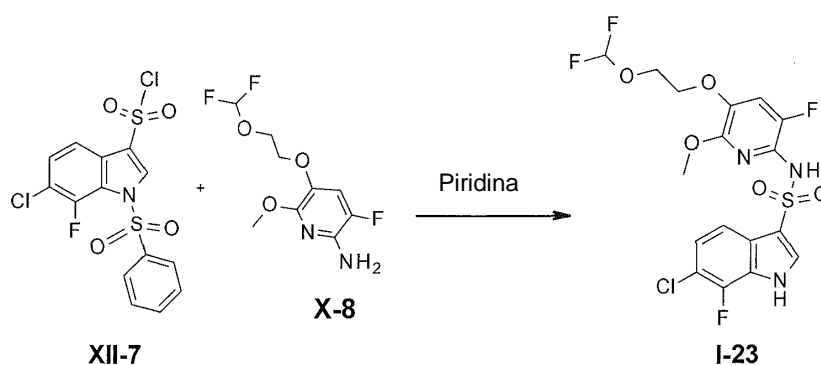
5 En un tubo sellado se disolvió 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxi-2-piridil]-7-fluoro-indol-3-sulfonamida I-22a (96 mg, 0,16 mmol) en THF (1 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutylamonio (430 mg, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa básica (Método 1) para proporcionar 27 mg de 6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida I-22 como un sólido blanco.

Rendimiento: 37%.

Método 1 de LCMS básica (ES⁻): 452 (M-H)⁻, 96% de pureza.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,45 (s, 3H), 4,30 (t, J = 14,8 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 12,78 (s, 1H).

D.6. Síntesis de 6-cloro-N-[5-[2-(difluorometoxi)etoxi]-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida I-23



15 A una disolución de 5-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-amina X-8 (74 mg, 0,29 mmol) en piridina (2 ml) se le añadió cloruro de 1-(bencenosulfonyl)-6-cloro-7-fluoro-indol-3-sulfonilo XII-7 (100 mg, 0,24 mmol) y luego se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y luego el residuo se purificó mediante un Método 1 de LCMS preparativa básica para proporcionar 54 mg de 6-cloro-N-[5-[2-(difluorometoxi)etoxi]-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida I-23 como un sólido de color rosa pálido.

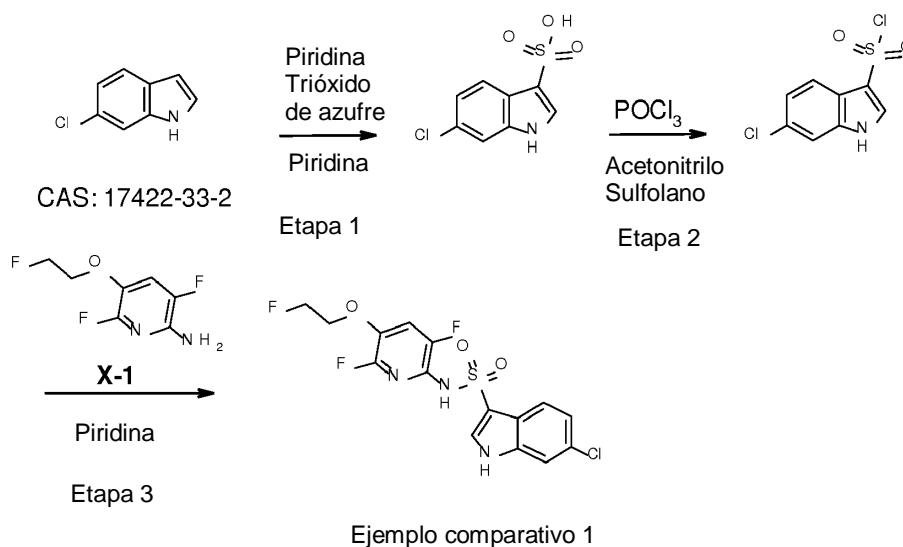
Rendimiento: 45%.

20 Método 1 de LCMS básica (ES⁻): 482 (M-H)⁻, 99% de pureza.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,40 (s, 3H), 4,21 - 4,03 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), protones de NH no visibles.

Síntesis del ejemplo comparativo 1

Ejemplo comparativo 1: 6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida



Etapa-1: Síntesis de ácido 6-cloro-1H-indol-3-sulfónico:

5 A una disolución de 6-cloroindol (1,00 g, 6,62 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió complejo de trióxido de azufre y piridina (1,57 g, 9,93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con Et₂O (250 ml). La capa acuosa se separó y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se co-evaporó con tolueno para proporcionar ácido 6-cloro-1H-indol-3-sulfónico (2,30 g de producto bruto) como un semisólido pardo.

Este compuesto se usó tal como estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Método 2 de LCMS básica (ES⁻): 230 (M-H)⁻, 98% de pureza.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,98-7,04 (m, 1H), 7,12 - 7,26 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 1H), 11,13 (s ancho, 1H).

Etapa 2: Síntesis de cloruro de 6-cloro-1H-indol-3-sulfonilo:

15 A una disolución de ácido 6-cloro-1H-indol-3-sulfónico (2,00 g, 6,45 mmol) en sulfolano (5 ml) y CH₃CN (5 ml) se le añadió POCl₃ (1,30 ml, 14,2 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30 % en hexanos) para proporcionar cloruro de 6-cloro-1H-indol-3-sulfonilo (1,00 g) como un sólido rosa claro.

20 Rendimiento: 62%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32 (dd, J=8,56, 1,22 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,45 (d, J=2,93 Hz, 1H), 12,38 (s ancho, 1H).

Etapa 3: Síntesis de 6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

25 A una disolución agitada de 3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-amina X-1 (250 mg, 0,893 mmol) en piridina (10,00 ml) se le añadió cloruro de 6-cloro-1H-indol-3-sulfonilo (558 mg, 2,23 mmol) en porciones a 0 °C y luego se añadió DMAP (5 mg, 0,04 mmol) a misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se trituró con HCl 2 N (10 ml), se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 35 % en hexanos) para proporcionar el Ejemplo comparativo 1, 6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida (57 mg) como un sólido blanquecino.

30 Rendimiento: 11%.

Método 2 de LC-MS básica (ES⁺): 406 (M+H)⁺, 97 % de pureza.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,24-4,29 (m, 1H) 4,31-4,36 (m, 1H) 4,60-4,65 (m, 1H) 4,72-4,77 (m, 1H) 7,18 (dd, $J=8,61, 1,72$ Hz, 1H) 7,51 (d, $J=1,48$ Hz, 1H) 7,70 (d, $J=8,86$ Hz, 1H) 7,78 (dd, $J=9,84, 8,37$ Hz, 1H) 7,95 (d, $J=2,95$ Hz, 1H) 10,49 (s, 1H) 12,06 (ss, 1H).

B. Biología/farmacología:

5 B-I. Cultivos celulares

Línea celular recombinante para GPR17:

Se cultivaron células Flp-In T-REx CHO que expresan de forma estable el receptor GPR17 humano (CHO hGPR17) del laboratorio de Evi Kostenis (Universidad de Bonn, Alemania) a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5 % de CO_2 . Las células se cultivaron en DMEM con una mezcla de nutrientes F-12 suplementada con higromicina B (500 $\mu\text{g/ml}$) y blastidina (30 $\mu\text{g/ml}$). La expresión del locus Flp-In se indujo mediante tratamiento con doxiciclina (1 $\mu\text{g/ml}$) durante 16-20 h antes de los ensayos.

Oligodendrocitos primarios:

Se aislaron células progenitoras de oligodendrocitos primarios (CPO) de los prosencéfalos de crías de rata Wistar en los días postnatales 0 a 2. Los cerebros se disociaron mecánicamente con una jeringa y dos agujas huecas diferentes (primero 1,2 x 40 y luego 0,60 x 30). La suspensión de células sin agrupamientos se filtró a través de un filtro de células de 70 μm y se colocó en matraces de cultivo de 75 cm^2 recubiertos con poli-D-lisina con DMEM suplementado con un 10 % (v/v) de suero de ternera fetal inactivado térmicamente, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomina (0,1 mg/ml) con intercambio del medio cada dos días. Después de 8 a 11 días a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO_2 , los cultivos mixtos se agitaron a 240 rpm durante 14-24 h para desprender las CPO de los astrocitos y la microglía. Para enriquecer aún más las CPO, la suspensión se sembró en placas de Petri sin recubrir durante 45 min. Luego, las CPO se sembraron en placas recubiertas con poli-L-ornitina y se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5 % de CO_2 en medio Neurobasal de proliferación suplementado con B27 al 2% (v/v), GlutaMAX 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomina, 10 ng/ml de PDGF-AA y 10 ng/ml de FGF básico cambiando el medio cada dos días.

25 B-II: Ensayos funcionales de GPR17 *in vitro*

B-II-A: Ensayo funcional de movilización de calcio

GPR17 es un receptor acoplado a proteína G. La activación de GPR17 desencadena la señalización de la proteína G de tipo Gq que da como resultado la liberación de los almacenes de calcio (Ca^{2+}) del retículo endoplásmico al citosol, que se puede medir usando el colorante Calcium 5, un colorante indicador fluorescente de los niveles de Ca^{2+} citosólico. Los compuestos de la presente invención se evaluaron en el ensayo de Ca^{2+} o en el ensayo de cAMP de GPR17, descrito más adelante. Se midieron algunos ejemplos representativos en ambas pruebas de actividad como se indica en la Tabla 5, más adelante.

Descripción del ensayo de Ca^{2+} :

Se descongelaron CHO hGPR17 y se sembraron a una densidad de 20 000 células por pocillo en placas negras de 384 pocillos con fondo transparente. Las células se incubaron durante la noche a 37 °C en una atmósfera humidificada del 5% de CO_2 . Dieciséis a veinte horas después de la siembra, se cargaron las CHO hGPR17 durante 60 min con colorante Calcium 5, un colorante fluorescente indicador del Ca^{2+} citosólico, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se registró la señal fluorescente relativa a la concentración de Ca^{2+} citosólico a lo largo del tiempo a temperatura ambiente en un lector FLIPR Tetra. Las células se incubaron primero durante 30 minutos a temperatura ambiente en tampón HBSS Hepes de pH 7,4 que contenía concentraciones crecientes de compuestos de prueba (típicamente 10^{-11} M a 10^{-6} M). Luego, se añadió a las células MDL29,951 50 nM, un agonista de GPR17. Se midieron los efectos inhibidores de los compuestos de prueba a concentraciones variables y se determinaron las pCl_{50} resultantes. Todas las incubaciones se realizaron por duplicado y los resultados se compararon con una curva de respuesta a la concentración de compuestos de referencia antagonistas y agonistas de GPR17. El análisis y el ajuste de la curva se realizaron en ActivityBase XE utilizando la ecuación logística de 4 parámetros XLfit $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$, donde A, B, C y D representan la y mínima, la y máxima, la Cl_{50} y la pendiente, respectivamente.

Resultados del ensayo de Ca^{2+} :

Cuando se prueban en un ensayo de movilización de Ca^{2+} , los compuestos de los Ejemplos típicamente exhiben valores de pCl_{50} mayores o iguales a 6,5; más preferiblemente, mayores o iguales a 7,5, e incluso más preferiblemente mayores o iguales a 8,5. Las actividades de los compuestos de los Ejemplos ensayados se representan en la tabla de la Sección B2B a continuación. Los rangos de actividad A, B y C se refieren a los valores de pCl_{50} en el ensayo de Ca^{2+} como sigue: "A": $\text{pCl}_{50} < 7,5$, "B": $\text{pCl}_{50} 7,5 \leq x < 8,5$, "C": $8,5 \leq \text{pCl}_{50}$

B-IIB. Ensayo funcional de acumulación de cAMP

5 La activación de GPR17 también puede reclutar la señalización de proteína G de tipo Gi, lo que resulta en una disminución del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular. Los cambios intracelulares del cAMP se pueden medir utilizando el kit de ensayo dinámico HTRF cAMP de CisBio (Codolet, Francia). Usando la tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF), el ensayo se basa en la competición entre el cAMP nativo producido por las células y el cAMP marcado con el colorante d2. La unión del trazador se determinó mediante un anticuerpo anti-cAMP marcado con criptato.

Descripción del ensayo de cAMP

10 Se desprendieron células CHO hGPR17 con PBS que contenía EDTA y se distribuyeron en placas negras de 384 pocillos con 5000 células por pocillo. Las células se incubaron primero durante 30 minutos a temperatura ambiente en HBSS Hepes (pH 7,4) que contenía vehículo o concentraciones variables de compuestos antagonistas/agonistas inversos de GPR17 de prueba. Luego, se añadió una curva de respuesta a la dosis del agonista de GPR17 MDL29,951 (típicamente de 10^{-5} M a 10^{-10} M) al vehículo y en cada concentración de compuesto de prueba antagonista/agonista inverso de GPR17 en un volumen final de 20 μ l de tampón HBSS Hepes (pH 7,4) que contenía DMSO al 1 %, forskolina 5 μ M e IBMX 0,1 mM. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se termina la reacción y se lisan las células añadiendo el reactivo de detección d2 y el reactivo de criptato en 10 μ L de tampón de lisis, cada uno según las instrucciones del fabricante. Después de 60 minutos de incubación, se miden los cambios en las concentraciones de cAMP según las instrucciones del fabricante utilizando un lector de placas Envision con excitación láser. Todas las incubaciones se realizaron por duplicado. Los datos se analizaron usando el software GraphPad Prism usando la ecuación logística de 4 parámetros para medir las pCE_{50} de MDL29,951 en ausencia y presencia de los compuestos de ensayo antagonistas/agonistas inversos de GPR17. La relación de dosis (DR) se representó frente a las concentraciones de antagonistas y el análisis de Schild proporcionó la afinidad estimada pA_2 de los compuestos de ensayo antagonistas/agonistas inversos de GPR17.

Resultados del ensayo de cAMP:

25 Cuando se prueban en un ensayo de cAMP, los compuestos de ejemplo típicamente exhiben valores de pA_2 mayores o iguales a 6,5; preferentemente mayores o iguales a 7,5; más preferentemente mayores o iguales a 8,5. Las actividades de los compuestos de los ejemplos ensayados se representan en la siguiente tabla. Los rangos de actividad A, B y C se refieren a los valores de pA_2 en el ensayo de cAMP como sigue: "A": $pA_2 < 7,5$, "B": $pA_2 7,5 \leq x < 8,5$, "C": $8,5 \leq pA_2$.

30 La siguiente Tabla 6 muestra los valores de pCl_{50} y de pA_2 de los compuestos de ejemplo probados en el ensayo de Ca^{2+} y de cAMP. Los espacios en blanco en la columna de pA_2 indican que los compuestos respectivos aún no se probaron, o que el resultado aún no estaba disponible.

Tabla 6:

Ej. n.º	Ensayo de Ca^{2+} , pCl_{50}	Ensayo de cAMP, pA_2	Ej. n.º	Ensayo de Ca^{2+} , pCl_{50}	Ensayo de cAMP, pA_2	Ej. n.º	Ensayo de Ca^{2+} , pCl_{50}	Ensayo de cAMP, pA_2
I-1		C	I-2		C	I-3		C
I-5		B	I-6		B	I-7		B
I-8		A	I-9		B	I-10		C
I-11		C	I-12		B	I-13		C
I-14		B	I-15		C	I-16		C
I-17		B	I-18		B	I-19		A
I-20		C	I-21		B	I-22		C
I-23		C						

B-IIC: Ensayos de maduración/mielinización de oligodendrocitos

Se pueden evaluar los efectos de los moduladores negativos de GPR17 en la maduración/mielinización de oligodendrocitos primarios *in vitro* mediante inmunoensayos utilizando anticuerpos dirigidos contra la proteína básica de mielina (MBP), como marcador de oligodendrocitos maduros.

Descripción del ensayo de transferencia de Western de MBP/oligodendrocitos/mielinización

5 Después de 3-4 días en medio de proliferación, se sembraron CPO primarias de rata a 25 000 células por cm² en placas de cultivo tisular de 12 pocillos y se cambió a medio Neurobasal sin factores de crecimiento para inducir la diferenciación y expresión *in vitro* de la proteína GPR17. Para los análisis de diferenciación terminal y cuantificación de la expresión de proteínas, después de 24-48 h, el medio sin factores de crecimiento se complementó con 0,20 ng/ml de triyodotironina (T3) y 10 ng/ml de factor neurotrófico ciliar junto con los compuestos de prueba
10 antagonistas/agonistas inversos de GPR17 1 μM o vehículo durante 3 días adicionales. Después del tratamiento con los compuestos, las células se lavaron dos veces con PBS helado y se lisaron en tampón de lisis enfriado con hielo (Tris 25 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, Triton X-100 al 1 %, IGEPAL al 1 %) complementado con una mezcla de inhibidores de proteasas. Los lisados se rotaron 20 min a 4 °C y se centrifugaron a 15 000 × g a 4 °C durante 10 min. La concentración de proteína se determinó utilizando el ensayo de proteína de Pierce BCA de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se separaron 7,5-15 μg de proteína mediante electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS al 10 % y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa mediante electrotransferencia. Después del lavado, las membranas se bloquearon con Roti-Block durante 1 h a temperatura ambiente y se incubaron durante la noche a 4 °C en Roti-Block con anticuerpo MBP (1:5000, LifeSpan BioSciences). Las membranas se lavaron 3 veces con PBS que contenía Tween al 0,1 % y luego se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con un anticuerpo IgG anti-ratón de cabra conjugado con peroxidasa de rábano en Roti-Block. Las proteínas inmunorreactivas se visualizaron mediante quimioluminiscencia utilizando el reactivo de detección de transferencia de Western ECL Prime de Amersham Biosciences y se cuantificaron mediante densitometría utilizando el programa informático Gelscan. Para normalizar la carga y la transferencia de proteínas por igual, las membranas se volvieron a analizar con un anticuerpo contra β-actina (1:2500, BioLegend; anticuerpo secundario anti-IgG conejo de cabra conjugado a HRP (ABIN)). Los cambios en el nivel de expresión de MBP en presencia de los compuestos de prueba se compararon con la expresión de MBP en las condiciones de control.

Descripción del ensayo de placas de fibras de MBP/maduración de oligodendrocitos/mielinización

30 Se sembraron CPO a 16 000-22 000 células por cm² en placas de fibra Mimetic Aligned de 96 pocillos (Electrospinning Company). Después de 2 días en medio de proliferación y 2 días en medio Neurobasal sin factores de crecimiento para inducir la diferenciación y expresión de la proteína GPR17 *in vitro*, se añadió vehículo o los compuestos de ensayo de antagonista/agonista inverso 1 μM en medio de diferenciación terminal suplementado con 0,20 ng/ml de triyodotironina y 10 ng/ml de factor neurotrófico ciliar durante 6 días, cambiando el medio después de 3 días. Luego, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 %, seguido de lavados con PBS, permeabilización en Triton X-100 al 0,1 % en PBS y bloqueo con suero de cabra al 10 % y albúmina de suero bovino al 1 % en solución salina tamponada con fosfato. El anticuerpo hacia MBP se diluyó en tampón de bloqueo (1:2000) y se incubó durante 1 hora a 37 °C. Las células se lavaron nuevamente en PBS y se incubaron 1 h con anticuerpos secundarios conjugados con Cy2 contra IgG de ratón (Millipore, 1:500). Después de los lavados con PBS, las células se tiñeron con 0,2 μg/ml de DAPI, se lavaron de nuevo y se montaron con Mowiol. Se tomaron imágenes fluorescentes utilizando un microscopio Zeiss AxioObserver.Z1 con el sistema de formación de imágenes ApoTome y un objetivo Plan-Apochromat 20x/0.8, con un filtro eGFP (excitación 470/40 nm; emisión 525/50 nm) y filtro DAPI (excitación 365 nm; emisión 445/50 nm). Se tomaron imágenes de al menos 15 áreas aleatorias para el control (medio de diferenciación terminal con DMSO al 0,1 %) y para los compuestos de prueba utilizando los mismos ajustes procesados con el programa informático Zeiss ZEN2.3. Se informó de los cambios en el número de fibras mielinizadas por grupo de longitudes de fibra (0 a 40 μm, 41 a 60 μm, 61 a 80, 81 a 100, 101 a 120 y >120 μm) en ausencia o presencia del modulador negativo de GPR17.

45 Ensayo de inducción de CYP 450-1A2

Se siembran hepatocitos humanos criopreservados de un solo donante en una placa recubierta de colágeno de 96 pocillos de modo que la densidad de siembra final sea de 0,1 × 10⁶ células/pocillo (volumen final por pocillo 0,1 ml). Luego, las células se incuban en medio de siembra a 37 °C, 95 % de humedad, 5 % de CO₂ para permitir que las células se adhieran. Después de 4 h, el medio de siembra se reemplaza con 0,1 ml de medio Williams E sin suero precalentado que contiene 100 UI/ml de penicilina, 100 μg/ml de estreptomina, 10 μg/ml de insulina, de glutamina 2 mM e hidrocortisona 0,1 μM.

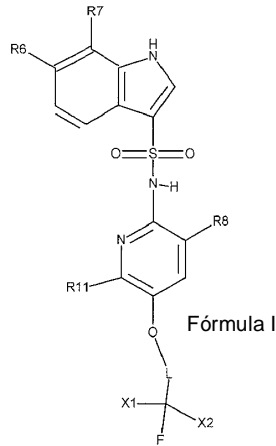
Al día siguiente, se administra a las células el compuesto de prueba en medio de ensayo (concentración final de compuesto de prueba 10 μM; concentración final de DMSO del 0,1%). Los inductores de control positivo, omeprazol (50 μM) para CYP1A2, fenobarbital (500 μM) para CYP2B6 y rifampicina (10 μM) para CYP3A4, se incuban junto con el compuesto de prueba. Se incluyen pocillos de control negativo en los que el compuesto de prueba se sustituye por el disolvente del vehículo (DMSO al 0,1 % en el medio de ensayo). Cada compuesto de ensayo se administra por triplicado. Las células se exponen a las disoluciones durante 72 h y se añade disolución fresca cada 24 h.

Para la determinación de la actividad catalítica, se prepara una disolución de los sustratos de la sonda, fenacetina (concentración final de 25 μM), bupropión (concentración final de 100 μM) y midazolam (concentración final de 2,5

- 5 μM) en medio de ensayo precalentado. Al final del período de exposición de 72 h, el medio se reemplaza con el cóctel de sustratos de la sonda. Los hepatocitos se incuban durante 30 min. Se extrae una alícuota al final del período de incubación y se coloca en un patrón interno que contiene metanol en una proporción de 1:2. Las muestras se centrifugan a 2500 rpm a 4 °C durante 20 min. Se diluye una alícuota del sobrenadante con agua desionizada y se cuantifican los niveles de acetaminofeno, hidroxibupropión y 1-hidroximidazolam utilizando los métodos genéricos de LC-MS/MS de Cypotex.
- Los hepatocitos se solubilizan en hidróxido de sodio 0,1 M a temperatura ambiente y se determina el contenido de proteínas en cada pocillo utilizando el kit de ensayo de proteínas Pierce™ BCA (Thermo Scientific) que utiliza albúmina de suero bovino como patrón.
- 10 Para la determinación de la actividad catalítica, la concentración del metabolito formado en cada réplica del compuesto de prueba se convierte en actividad de CYP y se normaliza respecto de la proteína. El cambio proporcional se determina comparándolo con los pocillos de control de vehículo. El cambio proporcional observado a cada concentración de compuesto de prueba se expresa como un porcentaje de los compuestos de control positivo para cada isoforma de P450.
- 15 Los compuestos de la presente invención típicamente no muestran una inducción de CYP 1A2, o muestran una inducción de CYP 1A2 al menos significativamente menor que los compuestos comparativos con un hidrógeno en la posición R7.
- 20 Como ilustración, los compuestos ejemplares I-1, I-2, I-3 e I-12, donde R7 es cloro, ciclopropilo, difluorometilo y ciclopropilo, respectivamente, no mostraron inducción de CYP 1A2 en comparación con el control de vehículo, mientras que el Ejemplo Comparativo 1 correspondiente (6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida), en el que R7 es hidrógeno, mostró una inducción de CYP 1A2 16 veces mayor.

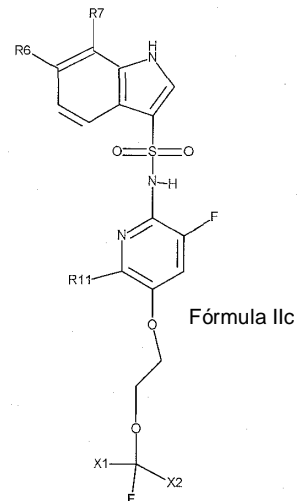
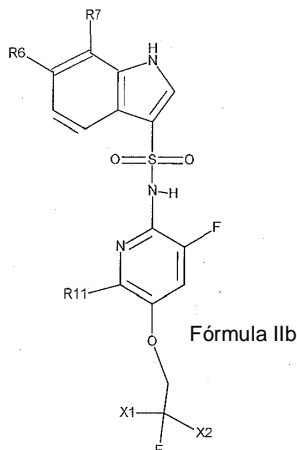
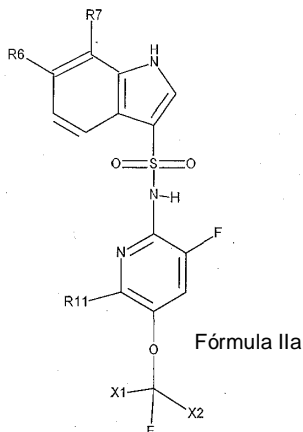
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I



donde

- 5 R6 se selecciona de cloro, fluoro, fluorometilo y fluorometoxi,
 R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi,
 R8 es fluoro o metoxi,
 R11 es hidrógeno, fluoro o metoxi,
 L es un enlace, o un enlazador seleccionado de -CH₂- y -CH₂-CH₂-O-,
 10 X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro,
 y las sales, solvatos, isótopos y cocristales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R6 es cloro.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R6 es fluorometilo, preferiblemente difluorometilo.
- 15 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R7 se selecciona de fluorometilo, ciclopropiloxi, fluoro y cloro.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde X1 es hidrógeno.
6. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5, donde R8 es fluoro y donde L se selecciona de (a) un enlace (b) -CH₂- y (c) -CH₂-CH₂-O-, y dicho compuesto tiene una estructura según las Fórmulas IIa, IIb o IIc,



donde todos los demás sustituyentes son como se describieron en las reivindicaciones 1 a 5.

7. Un compuesto según la reivindicación 6,

donde

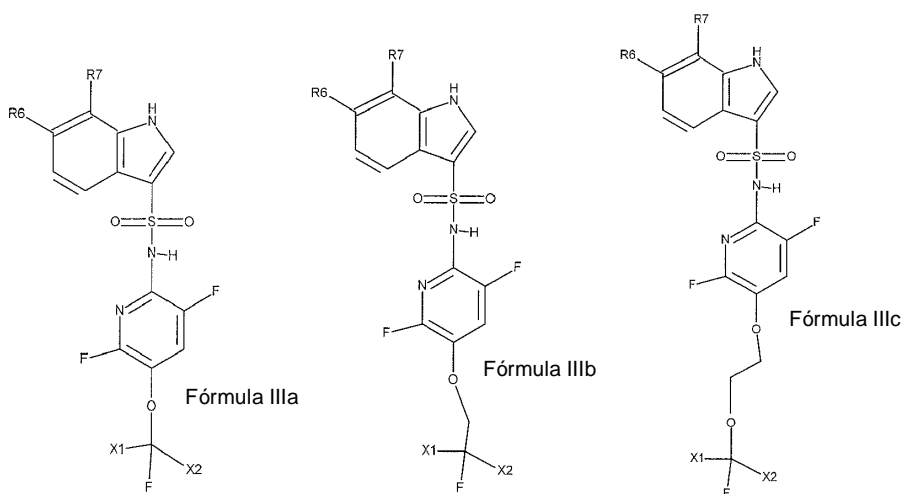
R6 se selecciona de cloro y fluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo

5 R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y fluoro

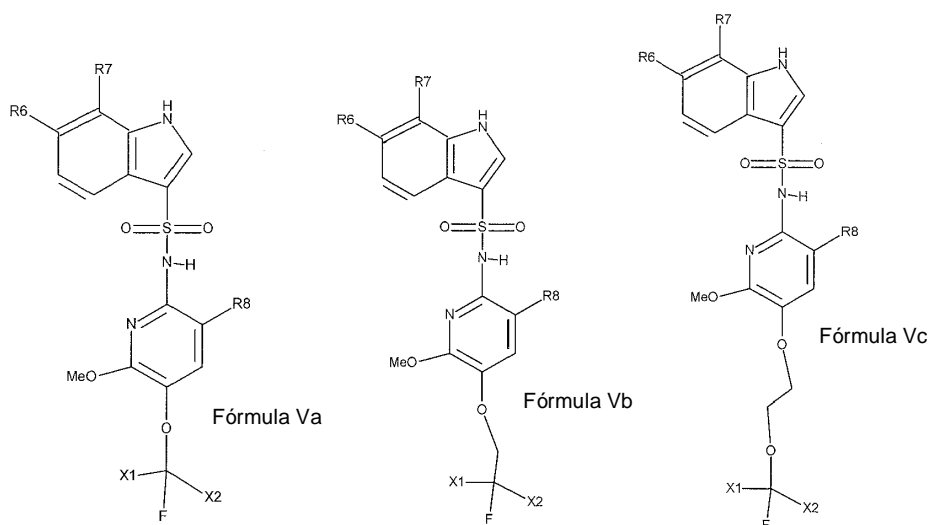
X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R8 y R11 son ambos fluoro y donde L se selecciona de (a) un enlace (b) -CH₂- y (c) -CH₂-CH₂-O-, y dicho compuesto tiene por tanto una estructura según la fórmula IIIa, IIIb o IIIc,



donde todos los demás sustituyentes son como se describieron en las reivindicaciones 1 a 5.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R11 es metoxi y donde L se selecciona de (a) un enlace (b) -CH₂- y (c) -CH₂-CH₂-O-, y dicho compuesto tiene por tanto una estructura según la fórmula Va, Vb o Vc:



donde todos los demás sustituyentes son como se describieron anteriormente.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, donde

R6 se selecciona de fluoro, cloro, fluorometilo y fluorometoxi,

R7 se selecciona de fluoro, cloro, ciclopropilo, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi,

R8 es fluoro, y

X1 y X2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro.

5 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 6 a 10, donde

R6 y R7 se seleccionan independientemente de cloro y difluorometilo

y donde X1 es hidrógeno y X2 es hidrógeno o fluoro.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde X1 es hidrógeno y X2 es fluoro.

13. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de

10 6,7-dicloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-metoxipiridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

7-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-[2-(difluorometoxi)etoxi]-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoropiridin-2-il]-6-(difluorometil)-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

15 6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-7-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-(difluorometoxi)-3-metoxipiridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

6,7-dicloro-N-[5-(difluorometoxi)-3-metoxipiridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoropiridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

20 7-cloro-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

6-(difluorometil)-7-fluoro-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-7-(difluorometil)-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6,7-dicloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-fluoropiridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6,7-dicloro-N-[3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

25 6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoropiridin-2-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-7-ciclopropil-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-7-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-7-ciclopropiloxi-N-[3,6-difluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1H-indol-3-sulfonamida,

30 y las sales, solvatos, isótopos y cocristales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el uso en la terapia.

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el uso en el tratamiento o alivio de un trastorno desmielinizante.

35 16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el uso en el tratamiento o alivio de la esclerosis múltiple.

17. Composición terapéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.