



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 986 559**

⑮ Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2018 PCT/EP2018/072319**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2019 WO19034774**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2018 E 18755821 (8)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024 EP 3668877**

⑮ Título: **Derivados de indol como inhibidores de la histona desmetilasa**

⑩ Prioridad:

18.08.2017 US 201762547433 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2024

⑯ Titular/es:

**ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA S.R.L.
(100.0%)
Via Filodrammatici 10
20121 Milano (MI), IT**

⑯ Inventor/es:

**VARASI, MARIO;
CAPPÀ, ANNA;
VIANELLO, PAOLA;
MORETTI, LORIS;
SARTORI, LUCA y
MERCURIO, CIRO**

⑯ Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 986 559 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol como inhibidores de la histona desmetilasa

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad a, y el beneficio de, la solicitud de EE. UU. n.º 62/547.433, presentada el 18 de agosto de 2017.

10 **Campo técnico**

La presente solicitud se refiere a derivados de indol, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a su uso en terapia.

15 **Antecedentes**

Alteraciones en los estados estructurales y funcionales de la cromatina, determinadas principalmente por modificaciones postraduccionales de componentes histónicos, están implicados en la patogénesis de una diversidad de enfermedades. Los procesos enzimáticos que gobiernan estas modificaciones postraduccionales en los 20 nucleosomas, se han convertido en dianas potenciales para las denominadas terapias epigenéticas (Portela, A. et al. Nat. Biotechnol. 2010, 28, 1057-1068).

El descubrimiento de un número creciente de histona lisina desmetilasas ha puesto de relieve la naturaleza dinámica 25 de la regulación de la metilación de histonas, una modificación clave de la cromatina que está implicada en el genoma eucariótico y la regulación génica. Las histonas lisina desmetilasas representan dianas atractivas para los fármacos epigenéticos, ya que su expresión y/o actividades están a menudo desreguladas en el cáncer (Varier, R. A. et al. Biochim. Biophys. Acta. 2011, 1815, 75-89). Una lisina puede estar mono-, di- y tri-metilada y cada una de las modificaciones, incluso en el mismo aminoácido, puede tener diferentes efectos biológicos.

30 Las histona lisina desmetilasas ejercen su actividad a través de dos tipos diferentes de mecanismos (Anand, R. et al. J. Biol. Chem. 2007, 282, 35425-35429; Metzger, E. et al. Nat. Struct. Mol. Biol. 2007, 14, 252-254). Mientras que las histona desmetilasas contienen dominios de Jumonji, que son oxigenasas dependientes de hierro y de 2-oxoglutarato, las lisinas di- y trimetiladas, las histona desmetilasas dependientes de flavina (FAD) catalizan la escisión de restos de lisina mono y dimetilados. Actualmente, se han identificado dos desmetilasas dependientes de FAD: LSD1, también 35 conocida como KDM1A, y LSD2, también conocida como KDM1B. (Culhane, J. C. et al. Curr. Opin. Chem. Biol. 2007, 11, 561-568, Ciccone, D. N. et al. Nature 2009, 461, 415-418).

40 KDM1A es un constituyente en varios complejos de remodelación de cromatina y, a menudo, se asocia con la proteína co-represora CoREST. KDM1A elimina específicamente los grupos metilo de mono- y di-metil Lys4 de histona H3, que es una marca de activación de genes bien caracterizada. KDM1A representa un objetivo interesante para los fármacos epigenéticos debido a su sobre-expresión en tumores sólidos y hematológicos (Schulte, J. H. et al. Cancer Res. 2009, 69, 2065-2071; Lim, S. et al. Carcinogenesis 2010, 31, 512-520; Hayami, S. et al. Int. J. Cancer 2011, 128, 574-586; Schildhaus, H. U. et al. Hum. Pathol. 2011, 42, 1667-1675; Bennani-Baiti, I. M. et al. Hum. Pathol. 2012, 43, 1300-1307). Su sobre-expresión se correlaciona con la recurrencia del tumor en el cáncer de próstata (Kahl, P. et al. Cancer Res. 2006, 66, 11341-11347) y KDM1A tiene un papel en diversos procesos de diferenciación, tales como la adipogénesis (Musri, M. M. et al. J. Biol. Chem. 2010, 285, 30034-30041), la diferenciación musculoesquelética (Choi, J. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010, 401, 327-332) y la hematopoyesis (Hu, X. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009, 106, 10141-10146; Li, Y. et al. Oncogene. 2012, 31, 5007-5018). KDM1A está implicada, además, en la 45 regulación del gasto de energía celular (Hino S. et al. Nat Commun. 2012, doi: 10.1038/ncomms1755), en la regulación de la termogénesis y el metabolismo oxidativo en el tejido adiposo (Duteil et al. Nat Commun. 10 de junio de 2014, 5:4093. doi: 10.1038/ncomms5093.), en el control de puntos de control de expresión génica viral en infecciones productivas y latentes (Roizman, B. J. Virol. 2011, 85, 7474-7482), y más específicamente en el control de la infección por el virus del herpes (Gu, H. J. Virol. 2009, 83, 4376-4385) y la transcripción del VIH (Sakane, N. et al. PLoS Pathog. 2011, 7(8):e1002184). El papel de KDM1A en la regulación de la proliferación de células madre neurales (Sun, G. et al. Mol. Cell Biol. 2010, 30, 1997-2005) y en el control de la morfogénesis de la neuritis (Zibetti, C. et al. J. Neurosci. 2010, 30, 2521-2532) sugiere su posible implicación en enfermedades neurodegenerativas.

50 Además, se ha encontrado que KDM1A es relevante en el control de otros procesos celulares importantes, tales como la metilación del ADN (Wang, J. et al. Nat. Genet. 2009, 41(1):125-129), la proliferación celular (Scoumanne, A. et al. J. Biol. Chem. 2007, 282, 15471-15475; Cho, H. S. et al. Cancer Res. 2011, 71, 655-660), la transición mesenquimal epitelial (Lin, T. et al. Oncogene. 2010, 29, 4896-4904) y la segregación cromosómica (Lv, S. et al. Eur. J. Cell Biol. 2010, 89, 557-563). Además, los inhibidores de KDM1A capaces de reactivar genes supresores de tumores silenciados (Huang, Y. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2007, 104, 8023-8028; Huang, Y. et al. Clin. Cancer Res. 2009, 15, 7217-7228), de dirigirse selectivamente a células cancerosas con propiedades de células madre pluripotentes (Wang, J. et al. Cancer Res. 2011, 71, 7238-7249), así como de reactivar la vía de diferenciación del ácido all-trans-retinoico en 55 leucemia mieloide aguda (Schenk, T. et al. Nat Med. 2012, 18, 605-611). Además, KDM1A tiene un papel claro en el

mantenimiento del potencial oncogénico de la translocación MLL-AF9 en células madre de leucemia (Harris et al. Cancer Cell, 21 (2012), 473-487), así como en las células de propagación del tumor de tipo madre de glioblastoma humano (Suvà et al. Cell 2014, 157, 580-594).

5 La desmetilasa KDM1B (LSD2) descubierta más recientemente muestra una especificidad similar a KDM1A para Lys4 mono- y di-metilada de la histona H3. KDM1B, a diferencia de KDM1A, no se une a CoREST y no ha sido encontrada hasta ahora en cualquiera de los complejos proteicos que contienen KDM1A (Karytinos, A. et al. J. Biol. Chem. 2009, 284, 17775-17782). Por el contrario, KDM1B forma complejos activos con histona metiltransferasas eucromáticas G9a y NSD3, así como con factores celulares implicados en la elongación de la transcripción. Se ha informado que KDM1B tiene un papel como regulador de la elongación de la transcripción en lugar de un represor transcripcional como se propone para KDM1A (Fang, R. et al. Mol. Cell 2010, 39, 222-233).

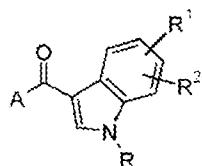
10 KDM1A y KDM1B son proteínas dependientes de flavo amino oxidasa que comparten un motivo de unión a coenzima FAD, un dominio SWIRM y un dominio amino oxidasa, todos los cuales son parte integral de la actividad enzimática de miembros de la familia KDM1. Además, tanto KDM1A como KDM1B muestran una similitud estructural con las monoamino-oxidadas MAO-A y MAO-B. De hecho, se encontró que tranilcipromina, un inhibidor de la MAO utilizado como agente antidepresivo, también puede inhibir KDM1A. El compuesto actúa como inhibidor irreversible formando un aducto covalente con el cofactor FAD. (Lee, M. G. et al. Chem. Biol. 2006, 13, 563; Schmidt, D. M. Z. et al. Biochemistry 2007, 46, 4408). Se han descrito análogos de tranilcipromina y su actividad inhibidora de KDM1A en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3047-3051, en Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 3709-3716, y en J. Am. Chem. Soc. 2011, 132, 6827-6833. Además, derivados de arilciclopropilamina y heteroarilciclopropilamina como inhibidores de la enzima KDM1A, MAO-A y/o MAO-B se describen en el documento US2010/324147, en el documento WO2012/045883, en el documento WO2013/022047 y en el documento WO2011/131576.

15 25 Inhibidores reversibles de KDM1A no son tan comunes y hasta ahora no hay datos clínicos disponibles para ellos. Los ejemplos de inhibidores reversibles son aminotiazoles como se describen en Med. Chem. Commun. 2013, 4, 1513-1522, una serie de la N¹-(1-feniletildieno)-benzohidracida (J. Med. Chem. 2013, 56, 9496-9508, documento de patente WO2013025805), o derivados de tienopirrol (documento de patente WO2016/034946). Por lo tanto, todavía existe la necesidad de inhibidores reversibles adicionales que tengan propiedades antitumorales útiles, selectividad y estabilidad de acción adecuadas, y que muestren una mayor actividad con respecto a subclases específicas de los mismos.

30 El documento de patente EP 2 993 175 A1 desvela tienopirroles como inhibidores de la histona desmetilasa.

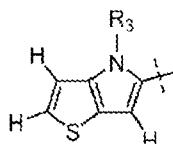
35 **Sumario**

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I)

40 como se define en la reivindicación 1, en donde A es



45 R es hidrógeno o L¹-R⁵;

R¹, R² son independientemente hidrógeno, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

50 L¹ es un enlace, -(CH₂)_j-Y- o -(CH₂)_k-,

j es un número entero desde 2 hasta 6;

k es un número entero desde 1 hasta 6;

Y es oxígeno;

5 **R**⁵ es alquilo C₁-C₄ o arilo, en donde el arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes elegidos de halógeno, alquilo C₁-C₆ o **L**²-**R**⁶;

L² es -(CH₂)_m-; o -(CH₂)_n-**W**-(CH₂)_p-;

10 **R**⁶ es heterociclico, en donde el heterociclico se sustituye opcionalmente con alquilo C₁-C₆;

m, **n**, **p** son, independientemente, cero o un número entero desde 1 hasta 6;

15 **W** es oxígeno, NH o CH₂;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, **R**₃ es metilo o etilo.

20 En una realización del compuesto de fórmula (I), arriba:

R es hidrógeno o **L**¹-**R**⁵;

25 **R**¹, **R**² son independientemente hidrógeno, OH o alquilo C₁-C₄;

R₃ es metilo o etilo;

L¹ es un enlace, -(CH₂)₂-**Y**- o -(CH₂)_k-;

30 **k** es un número entero desde 1 hasta 4;

Y es oxígeno;

35 **R**⁵ es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituidos con uno o dos sustituyentes elegidos de **L**²-**R**⁶;

L² es -**W**-(CH₂)_p-;

40 **R**⁶ es heterociclico, en donde el heterociclico se sustituye opcionalmente con alquilo C₁-C₆;

45 **p** es cero o 1;

W es oxígeno;

50 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En una realización del compuesto de fórmula (I), arriba:

R es hidrógeno o **L**¹-**R**⁵;

55 **R**¹, **R**² son independientemente H o metilo;

R₃ es metilo o etilo;

L¹ es -(CH₂)_j-**Y**- o -(CH₂)_k-;

55 **j** es 2;

k es 3;

60 **Y** es oxígeno;

R⁵ es metilo o fenilo sustituidos con uno o dos sustituyentes elegidos de **L**²-**R**⁶;

65 **L**² es -(CH₂)_n-**W**-(CH₂)_p-;

n es 0;

5 **p** es 0 o 1;

6 **W** es oxígeno;

7 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8 En una realización del compuesto de fórmula (I), arriba:

9 **R** es **L**¹-**R**⁵;

10 **R**¹, **R**² son hidrógeno;

11 **R**₃ es metilo o etilo;

12 **L**¹ es -(CH₂)_j-**Y**- o -(CH₂)_k-;

13 **j** es 2;

14 **k** es 3;

15 **Y** es oxígeno;

16 **R**⁵ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos de **L**²-**R**⁶;

17 **L**² es -(CH₂)_n-**W**-(CH₂)_p-;

18 **n** es 0;

19 **p** es 0 o 1;

20 **W** es oxígeno;

21 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22 En una realización del compuesto de fórmula (I) anterior, arriba:

23 **R** es **L**¹-**R**⁵;

24 **R**¹, **R**² son hidrógeno;

25 **R**₃ es metilo;

26 **L**¹ es -(CH₂)_j-**Y**-

27 **j** es 2;

28 **Y** es oxígeno;

29 **R**⁵ es fenilo sustituido con un sustituyente **L**²-**R**⁶;

30 **L**² es -(CH₂)_n-**W**-(CH₂)_p-;

31 **n** es 0;

32 **p** es 0 o 1;

33 **W** es oxígeno;

34 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

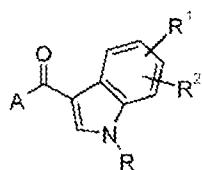
35 En algunas realizaciones, **R**⁶ es piperidinilo o pirrolidinilo.

36 En una realización, el compuesto de fórmula (I), arriba, se selecciona del grupo que consiste en:

37 1H-indol-3-il-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

(5-metil-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 5 (5-etil-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 (5-bromo-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 10 (4-etiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(1H-indol-3-il)metanona;
 (1-metilindol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 [1-(2-metoxietil)indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 15 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-(2-fenoxietil)indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 20 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-[(3S)-pirrolidin-3-il]metoxi]fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-[(3R)-pirrolidin-3-il]metoxi]fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 25 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(4-piperidiloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidiloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 30 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(4-piperidilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 [1-[2-[3-(azepan-4-iloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 35 [1-[2-[4-(azepan-4-iloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 40 [1-[3-[4-(azepan-4-iloxi)fenil]propil]indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 45 [1-[3-[3,4-bis(4-piperidilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 (4-etiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 50 (4-etiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 [5-etyl-1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona; y
 55 [5-metil-1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I)

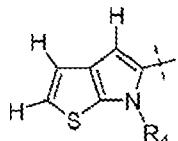


(I)

como se define en la reivindicación 7, en donde

5 A

es



10

R es L¹-R⁵;R¹, R² son hidrógeno;15 R₄ es metilo o etilo;L¹ es -(CH₂)_j-Y- o -(CH₂)_k-;

20 j es 2-;

k es 3;

Y es oxígeno;

25 R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos de L²-R⁶;L² es -(CH₂)_n-W-(CH₂)_p;30 R⁶ es heterociclico, en donde el heterociclico se sustituye opcionalmente con alquilo C₁-C₆;

n es 0;

35 p es 0 o 1;

W es oxígeno;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En algunas realizaciones, el compuesto es:

(6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona; o

(6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona.

45 En otro aspecto, la solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente junto con un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 En una realización, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores de los receptores retinoides, agentes antiproliferativos/antineoplásicos, agentes citostáticos, agentes que inhiben la invasión de células cancerosas, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes antiangiogénicos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores del proteasoma, inhibidores de HSP90, inhibidores selectivos de la COX-2 o un agente quimioterapéutico.

En una realización, la composición farmacéutica está en forma de comprimidos, cápsulas, preparados orales, polvos, gránulos, píldoras, líquido inyectable o infusible, disoluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, pastas o dispositivos de administración transdérmica.

5 En una realización, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores de los receptores retinoides, agentes antiproliferativos/ antineoplásicos, agentes citostáticos, agentes que inhiben la invasión de células cancerosas, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes antiangiogénicos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores del proteasoma, inhibidores de HSP90, inhibidores selectivos de la COX-2 o un agente quimioterapéutico, y está en forma de comprimidos, cápsulas, preparados orales, polvos, gránulos, píldoras, líquido inyectable o infusible, disoluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, pastas o dispositivos de administración transdérmica.

10 15 En otro aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso como un medicamento.

20 En otro aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento y/o prevención del cáncer, enfermedades infecciosas o una enfermedad caracterizada por aberración del metabolismo de la energía celular, tal como la obesidad.

25 En otro aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular o glioblastomas.

30 35 En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento de leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular o glioblastomas.

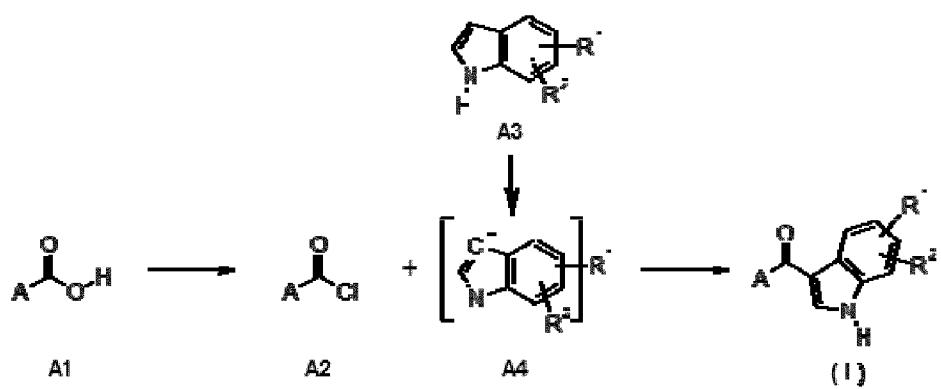
40 45 En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de leucemia mieloide aguda.

50 En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento leucemia mieloide aguda.

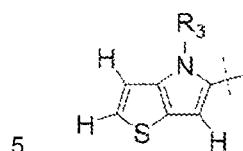
En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en un método de prevención de leucemia mieloide aguda.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores de los receptores retinoides, agentes antiproliferativos/ antineoplásicos, agentes citostáticos, agentes que inhiben la invasión de células cancerosas, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes antiangiogénicos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores del proteasoma, inhibidores de HSP90, inhibidores selectivos de la COX-2 o un agente quimioterapéutico.

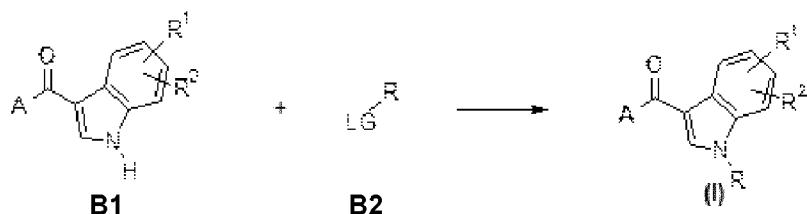
En otro aspecto, la solicitud se refiere a un proceso de obtención de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en donde **R** es hidrógeno, comprendiendo el proceso la preparación del cloruro de acilo de fórmula **A2** haciendo reaccionar el ácido carboxílico de fórmula **A1** con cloruro de tionilo, y la preparación del anión indol **A4** haciendo reaccionar el indol **A3** con bromuro de metilmagnesio, y la condensación del cloruro de acilo de fórmula **A2** con el anión indol **A4** para obtener un compuesto de fórmula (I), como se representa a continuación:



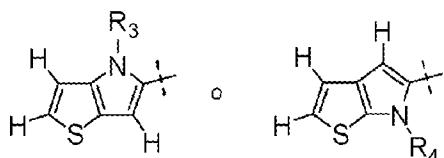
A es

en donde A, R¹, R² y R³ son como se definen en la reivindicación 1.

En una realización, la solicitud se refiere a un proceso de obtención de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 7, en donde R es L¹-R⁵, comprendiendo el proceso la reacción de un compuesto de fórmula B1 con un compuesto de fórmula B2 en presencia de una base, como se representa a continuación:



A es

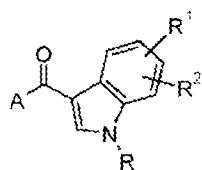


en donde R es L¹-R⁵ y A, R¹, R², R³, R⁴, L¹ y R⁵ son como se definen en la reivindicación 1 o la reivindicación 7, y LG es un grupo saliente. En algunas realizaciones, LG es bromo.

Descripción detallada

La presente solicitud se refiere a derivados de indol sustituidos que tienen actividades inhibidoras altamente potentes de la enzima KDM1A y son selectivos con respecto a monoamina oxidases (MAO), útiles en la prevención o la terapia de enfermedades y afecciones asociadas a la actividad de las histona desmetilasas.

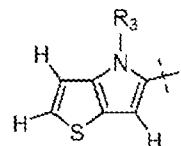
Según la presente solicitud, se proporcionan compuestos de fórmula (I):



(I)

como se define en la reivindicación 1, en donde

5 A es



10 R es hidrógeno o L¹-R⁵;

10 R¹, R² son independientemente hidrógeno, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo;

15 R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

15 L¹ es un enlace, -(CH₂)_j-Y- o -(CH₂)_k-,

20 j es un número entero desde 2 hasta 6 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6);

20 k es un número entero desde 1 hasta 6 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6);

25 Y es oxígeno;

25 R⁵ es alquilo C₁-C₄ o arilo, en donde el arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes elegidos de halógeno, alquilo C₁-C₆ o L²-R⁶;

30 L² es -(CH₂)_m o -(CH₂)_n-W-(CH₂)_p;

30 R⁶ es heterociclico, en donde el heterociclico se sustituye opcionalmente con alquilo C₁-C₆;

35 m, n, p son, independientemente, cero o un número entero desde 1 hasta 6 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6);

35 W es oxígeno, NH o CH₂;

40 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una realización, R₃ es metilo o etilo.

45 En una realización:

45 R es hidrógeno o L¹-R⁵;

45 R¹, R son independientemente hidrógeno, OH o alquilo C₁-C₄,

45 R₃ es metilo o etilo

45 L¹ es un enlace, -(CH₂)₂-Y- o -(CH₂)_k-

45 k es un número entero desde 1 hasta 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4)

50 Y es oxígeno

50 R⁵ es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituidos con uno o dos sustituyentes elegidos de L²-R⁶;

50 L² es -W-(CH₂)_p;

R⁶ es heterocíclico, en donde el heterociclico se sustituye opcionalmente con alquilo C1-C₆;

5 **p** es cero o 1;

W es oxígeno;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización, **R** es hidrógeno.

En una realización, **R** es **L¹-R⁵**.

En una realización, **R¹** y **R²** son los dos hidrógeno.

15 En una realización, **R¹** y **R²** son los dos metilo.

En una realización, **R¹** y **R²** son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4.

20 En una realización, **R¹** y **R²** son independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización, **L¹** es -(CH₂)_j-Y- o -(CH₂)_k-.

En una realización, **L¹** es -(CH₂)_j-Y-.

25 En una realización, **L¹** es -(CH₂)_k-.

En una realización, **j** es 2, 3, 4 o 5.

30 En una realización, **j** es 2.

En una realización, **j** es 3.

En una realización, **j** es 4.

35 En una realización, **j** es 5.

En una realización, **k** es 1, 2, 3, 4 o 5.

40 En una realización, **k** es 1.

En una realización, **k** es 2.

En una realización, **k** es 3.

45 En una realización, **k** es 4.

En una realización, **k** es 5.

50 En una realización, **R⁵** es metilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos de **L²-R⁶**.

En una realización, **R⁵** es metilo.

En una realización, **R⁵** es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos de **L²-R⁶**.

55 En una realización, **R⁵** es fenilo sustituido con un sustituyente elegido de **L²-R⁶**.

En una realización, **R⁵** es fenilo sustituido con dos sustituyentes elegidos de **L²-R⁶**.

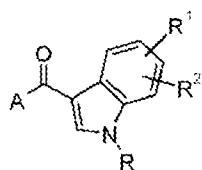
60 En una realización, **L²** es -(CH₂)**m**-.

En una realización, **L²** es -(CH₂)**n**- **W** -(CH₂)**p**-.

En una realización, **W** es oxígeno.

65 En una realización, **W** es NH.

- En una realización, **W** es CH₂.
- 5 En una realización, m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.
- En una realización, m es 0.
- En una realización, m es 1.
- 10 En una realización, m es 2.
- En una realización, m es 3.
- En una realización, m es 4.
- 15 En una realización, m es 5.
- En una realización, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.
- 20 En una realización, n es 0.
- En una realización, n es 1.
- En una realización, n es 2.
- 25 En una realización, n es 3.
- En una realización, n es 4.
- 30 En una realización, n es 5.
- En una realización, p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.
- 35 En una realización, p es 0.
- En una realización, p es 1.
- En una realización, p es 2.
- 40 En una realización, p es 3.
- En una realización, p es 4.
- En una realización, p es 5.
- 45 En una realización, **R**⁶ es pirrolidilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinoxalinilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidro-benzodioxinilo, benzoxazolilo, azetidilo, azepinilo y diazapinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.
- 50 En una realización, **R**⁶ es piperidinilo o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.
- En una realización, **R**⁶ es piperidinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.
- 55 En una realización, **R**⁶ es pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.
- En una realización, **R**⁶ es piperidinilo sin sustituir.
- En una realización, **R**⁶ es pirrolidinilo sin sustituir.
- 60 Según la presente solicitud, también se proporcionan compuestos de fórmula (I)

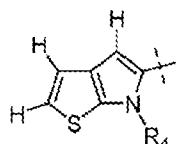


(I)

como se define en la reivindicación 7, en donde

5 A

es



10

R es L¹-R⁵;R¹, R² son hidrógeno;15 R₄ es metilo o etilo;L¹ es -(CH₂)_j-Y- o -(CH₂)_k-;

20 j es 2-;

k es 3;

Y es oxígeno;

25 R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos de L²-R⁶;L² es -(CH₂)_n-W-(CH₂)_p;30 R⁶ es heterociclico, en donde el heterociclico se sustituye opcionalmente con alquilo C₁-C₆;

n es 0;

p es 0 o 1;

35 W es oxígeno;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 incluyen:

40

1H-indol-3-il-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

(5-metil-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

45

(5-etil-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

(5-bromo-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

50

(4-etiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(1H-indol-3-il)metanona;

(1-metilindol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

[1-(2-metoxietil)indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-(2-fenoxietil)indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 5 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-[(3S)-pirrolidin-3-il]metoxi]fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 10 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-[(3R)-pirrolidin-3-il]metoxi]fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 15 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(4-piperidiloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidiloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 20 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(4-piperidilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;
 25 [1-[2-[3-(azepan-4-iloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]- (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 [1-[2-[4-(azepan-4-iloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]- (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 30 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 35 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 [1-[3-[3,4-bis(4-piperidilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]- (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 40 (4-etylteno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 [5-etil-1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]- (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;
 clorhidrato de 4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidilmetoxi)fenil]etil]indol-3-il]metanona;
 45 clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidiloxi)fenil]etil]indol-3-il]metanona;
 clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(2-(4-piperidil)etoxi)fenil]etil]indol-3-il]metanona;
 50 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 7 incluyen:

(6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 55 (6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;
 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la solicitud proporciona los compuestos como se han definido anteriormente para su uso como medicamento.

En otro aspecto, la solicitud proporciona los compuestos como se han definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento y/o prevención del cáncer, enfermedades infecciosas o una enfermedad caracterizada por aberración del metabolismo de la energía celular, tal como la obesidad. Preferentemente, los compuestos son para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda), cáncer de pulmón de

células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, o glioblastomas. Todavía preferentemente, los glioblastomas son glioblastoma de células gigantes o gliosarcoma.

En algunas realizaciones, el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores de los receptores retinoides, agentes antiproliferativos/ antineoplásicos, agentes citostáticos, agentes que inhiben la invasión de células cancerosas, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes antiangiogénicos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores del proteasoma, inhibidores de HSP90, inhibidores selectivos de la COX-2 o un agente quimioterapéutico.

Otro aspecto de la solicitud es una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente junto con un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además al menos otro agente terapéutico, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores de los receptores retinoides, agentes antiproliferativos/ antineoplásicos, agentes citostáticos, agentes que inhiben la invasión de células cancerosas, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes antiangiogénicos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores del proteasoma, inhibidores de HSP90, inhibidores selectivos de la COX-2 o un agente quimioterapéutico.

En la presente solicitud, el término "arilo" incluye grupos con sistemas de aromaticidad, que incluyen "conjugados", o multicíclicos con uno o más anillos aromáticos y no contienen heteroátomos en la estructura de anillo. Los ejemplos incluyen fenilo, naftalenilo, etc. El término "arileno" se refiere a los grupos divalentes correspondientes, tales como fenileno. En una realización, "arilo" representa un sistema de anillos aromáticos mono o bicíclico de 6 átomos, o 9 o 10 átomos, respectivamente. Ejemplos de dicho arilo son fenilo, indenilo, indanilo y naftilo, y tetrahidronaftalenilo. Arilo sustituido significa que los átomos de hidrógeno en independientemente cada átomo de carbono pueden ser sustituidos independientemente con un sustituyente como se define en el presente documento anteriormente.

En la presente solicitud, los grupos "heteroarilo" son grupos arilo, como se han definido anteriormente, excepto que tienen desde uno hasta cuatro heteroátomos en la estructura de anillo, y también se pueden denominar "arilheterociclos" o "heteroaromáticos". Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" pretende incluir un anillo heterocíclico aromático estable, tal como un anillo heterocíclico aromático estable monocíclico de 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otros sustituyentes, como se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)p, donde p = 1 o 2). Se debe observar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares. El término "heteroarileno" se refiere a los grupos divalentes correspondientes.

Además, los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, indolizina.

El anillo de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se puede sustituir en una o más posiciones de anillo (por ejemplo, el carbono formador de anillo o heteroátomo, tal como N) con dichos sustituyentes que se han descrito anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxcarbonilo, aminocarbonilo, alquiliocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquilitio, arilitio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitró, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclico, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo y heteroarilo también se pueden fusionar o puenteear con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxifenilo, tal como benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo).

"Heterociclico" representa un sistema de anillos no aromático mono, bicíclico o espirocíclico saturado o parcialmente saturado de 4 a 12 miembros (por ejemplo 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros), que contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre y de tres a eleven átomos de carbono (por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono). Los ejemplos de dichos heterociclos incluyen, pero no se limitan a: pirrolidilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinoxalinilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidro-benzodioxinilo, benzoxazolilo, azetidilo, azepinilo, y diazapinilo.

5 El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tienen de uno a seis átomos de carbono. Este término engloba radicales de cadenas de hidrocarburo lineal o ramificado, que consisten únicamente átomos de carbono e hidrógeno, que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El grupo "alquilo C₁-C₆" es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₂. Ejemplos adecuados de alquilo C₁-C₆ incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. Este término engloba radicales de cadenas de hidrocarburo lineal o ramificado, que consisten únicamente átomos de carbono e hidrógeno, que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

10 15 El término "cicloalquilo C₃-7" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados monocíclico saturado que tiene de tres a siete átomos de carbono. Este término engloba sistemas de anillos de hidrocarburo monocíclico saturado que tienen 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Ejemplos adecuados de grupos cicloalquilo C₃-6 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 25 El término "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo. "Halógenos" son preferentemente flúor, cloro o bromo, siendo en particular flúor o cloro.

El término "grupo saliente" se refiere a halógeno, preferentemente a cloruro, bromuro o yoduro.

25 30 La expresión "inhibidor reversible" se refiere a una entidad molecular inhibidora que interactúa con una enzima por interacciones no covalentes y es capaz de asociarse/disociarse de la enzima.

35 40 Sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales no tóxicas convencionales obtenidas por salificación de un compuesto de fórmula (I) con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico), o con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos acético, propiónico, succínico, benzoico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, cinámico, mandélico, salicílico, glicólico, láctico, oxálico, málico, maleico, malónico, fumárico, tartárico, cítrico, *p*-toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico o naftalenosulfónico). Para revisiones sobre sales farmacéuticas adecuadas, véase Berge S. M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; Gould P. L. Int. J. Pharm 1986, 33, 201-217; y Bighley et al. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York 1996, Volumen 13, páginas 453-497. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, la sal de trifluoroacetato, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la presente solicitud y estas forman otro aspecto adicional de la solicitud. La solicitud incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula (I).

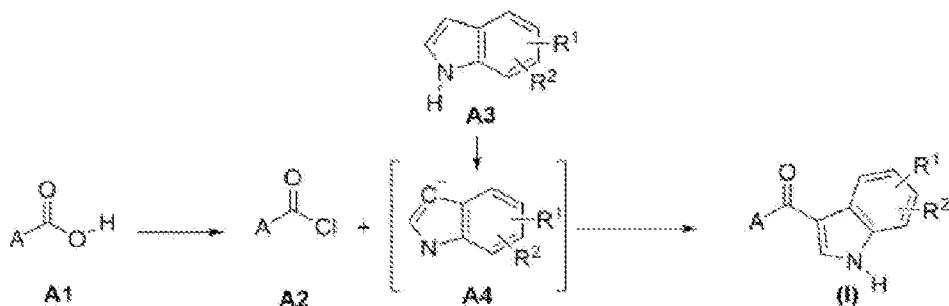
45 50 Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas sin solvatar, así como en solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, EtOH y similares.

55 60 Ciertos compuestos de la fórmula (I) puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros (enantiómeros y diastereómeros) individuales y mezclas de estos se incluyen dentro del alcance de la presente solicitud. La presente solicitud también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) como mezclas con isómeros de los mismos en los que se invierten uno o más centros quirales.

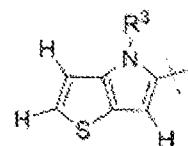
65 70 La solicitud también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la solicitud. Ejemplos de isotópos que se pueden incorporar en compuestos de la solicitud incluyen isotópos, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de la solicitud, por ejemplo, aquellos en los que se incorpora un isotópo radiactivo, tal como ³H o ¹⁴C, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Además, la sustitución con isotópos tales como deuterio ²H puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica. Variaciones isotópicas de los compuestos de la solicitud se pueden preparar, generalmente, por procedimientos convencionales tales como por los métodos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos que figuran más adelante utilizando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

75 80 Es otra realización de la solicitud un proceso de obtención de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en donde **R** es hidrógeno, comprendiendo el proceso la preparación del cloruro de acilo de fórmula **A2** haciendo reaccionar el ácido carboxílico de fórmula **A1** con cloruro de tionilo, y la preparación del anión indol **A4** haciendo reaccionar el indol **A3** con bromuro de metilmagnesio, y la condensación del cloruro de acilo de fórmula **A2** con el anión indol **A4** para obtener un compuesto de fórmula (I), como se representa en el **Esquema A** a continuación:

Esquema A.



A es

en donde **A**, **R¹**, **R²** y **R₃** son como se definen en la reivindicación 1.

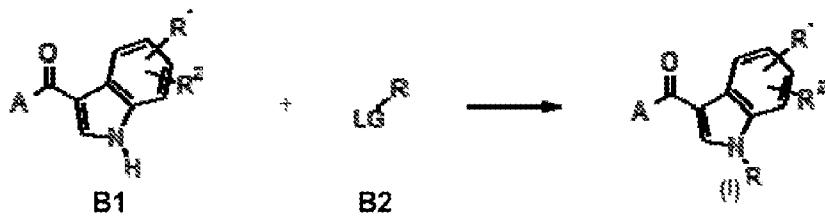
10 Los ácidos carboxílicos de fórmula **A1** son compuestos conocidos o se pueden preparar como se describe en la solicitud PCT WO2016/034946 a partir de 4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de etilo comercialmente disponible (Fluorochem, Cat n.º 067104) o 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de etilo (Sigma Aldrich, número de cat. PH011284). Los indoles de fórmula **A3** son compuestos conocidos.

15 La formación del cloruro de acilo de fórmula **A2** se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, tal como disolventes apróticos polares, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, diclorometano, o mezclas de los mismos, a una temperatura que varía desde aproximadamente 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos hasta 96 horas. La formación del anión indol **A4** se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, tal como dietil éter, preferentemente a una temperatura que varía desde aproximadamente 0 °C hasta temperatura ambiente. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción de acoplamiento de un cloruro de acilo de fórmula **A2** con un compuesto de fórmula **A4** se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como dietil éter, a una temperatura que varía desde aproximadamente 0 °C hasta reflujo.

20 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) se pueden obtener según una reacción de Friedel-Crafts haciendo reaccionar un cloruro de acilo de fórmula **A2** con un indol de fórmula **A3** en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, AlCl₃, ZrCl₄ o cloruro de dietilaluminio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, hexano, diclorometano, o mezclas de los mismos.

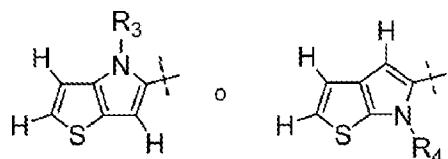
25 Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 7, en donde **R** es **L¹-R⁵** y **L¹** y **R⁵** son como se han definido anteriormente, se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos de fórmula **B1** con compuestos de fórmula **B2**, en donde **LG** es un grupo saliente, por ejemplo bromo, en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, y en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, a una temperatura que varía desde aproximadamente 0 °C hasta reflujo, como se representa en el **Esquema B** a continuación:

Esquema B.



35

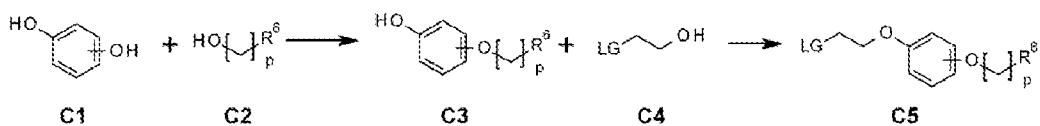
A es



en donde **R** es **L¹-R⁵**, y **A**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **L¹** y **R⁵** son como se definieron anteriormente, y **LG** es un grupo saliente.

- 5 Los compuestos de fórmula **B1** se pueden preparar como se describe en el **Esquema A**. Los compuestos de fórmula **B2** son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **C5**, donde **LG** y **R⁶** son como se han definido anteriormente, **Y** y **L²** son oxígeno, se pueden obtener mediante la reacción de un derivado de diol de fórmula **C1** con un alcohol de fórmula **C2**, que se lleva a cabo en condiciones normales de la reacción de Mitsunobu, por ejemplo, por reacción con trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato, a una temperatura que varía desde aproximadamente 0 °C hasta 80 °C, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o tolueno o diclorometano, durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 min hasta 72 h, dando un compuesto de fórmula **C3**. La reacción de un compuesto de fórmula **C3** con un alcohol de fórmula **C4** en condiciones normales de la reacción de Mitsunobu proporciona el compuesto intermedio **C5** como se representa en el **Esquema C** a continuación:
- 10
- 15

Esquema C.



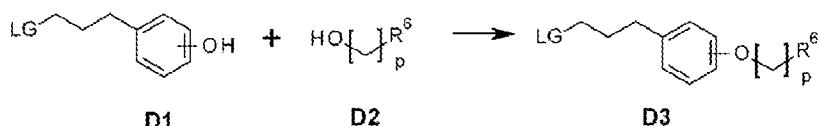
en donde **p**, **R⁶** y **LG** son como se han definido anteriormente.

- 20 Los compuestos de fórmula **C1**, **C2** y **C4** son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos.

Alternativamente, la reacción de un compuesto de fórmula **D1** con un alcohol de fórmula **D2** en condiciones normales de la reacción de Mitsunobu proporciona el compuesto intermedio **D3** como se representa en el **Esquema D** a continuación:

25

Esquema D.



en donde **p**, **R⁶** y **LG** son como se han definido anteriormente.

- 30 Los compuestos de fórmula **D1** y **D2** son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos.

En el caso en el que sea necesario proteger un grupo químico de un compuesto de la presente solicitud y/o un compuesto intermedio del mismo, antes que llevar a cabo las reacciones anteriormente descritas, dicho grupo químico se pueden proteger y desproteger según métodos conocidos. Una discusión exhaustiva de las etapas de protección/desprotección se proporciona en Greene y Wuts (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons Inc., 2006) y en Kocienski (Kocienski, P.J. "Protecting Groups", George Thieme Verlag, 2005).

- 35
- 40
- La salificación de los compuestos de la fórmula (I), y la preparación de los compuestos de fórmula (I), libre de sus sales, se puede llevar a cabo por métodos convencionales conocidos.

En vista de los mecanismos de acción descritos anteriormente, los compuestos de la presente solicitud son útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades de tipo tumor, que incluyen, pero no se limitan a: leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, linfomas cutáneos y periféricos de linfocitos T, leucemia de linfocitos T del adulto, linfoma de linfocitos B grandes; tumores mamarios; tumores pulmonares y mesoteliomas pleurales, adenocarcinoma, carcinoma broncopulmonar no microcítico, carcinoma broncopulmonar microcítico; tumores de la piel, que incluyen carcinomas de células basales (basaliomas), melanomas, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantomas, osteosarcomas, fibrosarcomas, rhabdiosarcomas, neuroblastomas, glioblastomas, tumores cerebrales, cáncer de cabeza y cuello, tumores

5 testiculares y de ovario, carcinoma cervical, tumores endometriales y de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata avanzado), carcinomas tiroideos (por ejemplo, cáncer folicular de tiroides), cánceres de colon (por ejemplo, adenocarcinoma de colon, adenoma de colon), tumores gástricos y adenocarcinomas gastrointestinales, carcinomas hepatocelulares, carcinomas pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), tumores renales, teratocarcinomas y carcinomas embrionarios.

10 Los compuestos de la solicitud también son útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones, que incluyen, pero no se limitan a: infecciones causadas por protozoos, hongos, agentes fitotóxicos, virus y parásitos, por ejemplo, infecciones por VIH o virus del herpes.

15 Además, los compuestos de la solicitud también son útiles en la prevención o el tratamiento de obesidad.

20 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de fórmula (I), composición o composición farmacéutica de la misma eficaz para tratar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para presentar un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto se puede detectar por cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y el grado de la afección; y el terapéutico o la combinación de terapéuticos seleccionados para administración. Cantidad terapéuticamente eficaces para una situación dada se pueden determinar por experimentación rutinaria que está dentro de la experiencia y el criterio del profesional clínico.

25 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en combinación con agentes adicionales, en particular agentes antitumorales y de diferenciación, ya sea por administraciones separadas, o incluyendo los dos principios activos en la misma formulación farmacéutica. Ejemplos no exhaustivos de agentes adicionales adecuados incluyen:

30 a) inhibidores de la histona desacetilasa (por ejemplo, pero no se limitan a: SAHA, PXD101, JNJ-26481585, SB939, ITF-2357, LBH589, PCI-24781, ácido valproico, ácido butírico, MS-275, MGCD0103 y FK-228);

35 b) moduladores de los receptores retinoides, tales como ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, bexaroteno, alitretinoína o tretinoína; vitamina D;

40 c) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, derivados de platino como *cis*-platino, carboplatino, oxaliplatino, lobaplatino, satraplatino, nedaplatino, heptaplatino; mostaza nitrogenada, tal como clorambucilo, melfalán, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, uramustina, bendamustina, estramustina; busulfán, temozolomida o nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como aminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed); purinas tales como cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, pentostatina, tioguanina; pirimidinas como capecitabina, citarabina, fluorouracilo, floxuridina, gemcitabina; azacitidina, decitabina; citosina arabinósido o hidroxiurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como aclarubicina, amrubicina, daunomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, valrubicina, zorubicina; mitoxantrona; o antibióticos de *Streptomyces* como actinomicina, bleomicina, mitomicina o plicamicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina; taxoides como docetaxel, paclitaxel o tesetaxel; epitolinas como ixabepilona) e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido; amsacrina, camptotecina, irinotecán, rubitecán y topotecán);

45 d) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, pero no se limitan a: tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), reguladores por disminución de los receptores de estrógeno (por ejemplo, pero no se limitan a: fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, pero no se limitan a: bicalutamida, flutamida, nilutamida, liarozol o acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, pero no se limitan a: goserelina, leuprorelina o buserelina), progestógenos (por ejemplo, pero no se limitan a, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, pero no se limitan a: anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5-alfa-reductasa, tal como finasterida;

50 e) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteína y inhibidores de la función de receptores del activador de plasminógeno de urocinasa);

55 f) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptores de factor de crecimiento (por ejemplo, pero no se limitan a: el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab y panitumumab, el anticuerpo anti-IGF1R figitumumab), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de MEK, inhibidores de tirosina cinasas e inhibidores de serina/treonina cinasas, por ejemplo, enzastaurina, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, everolimus, sirolimus o temsirolimus;

60 g) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab, lenalidomida o talidomida;

- h) inhibidores del ciclo celular que incluyen, por ejemplo, inhibidores de CDK (por ejemplo, pero no se limitan a: flavopiridol, roscovitina) y otros inhibidores de los puntos de control del ciclo celular; inhibidores de aurora cinasa y otras cinasas implicadas en la regulación de la mitosis y la citocinasa;
- 5 i) inhibidores del proteasoma (por ejemplo, pero no se limitan a: lactacistina, bortezomib, epoxomicina);
- j) inhibidores de la HSP90 (por ejemplo, pero no se limitan a: AT-13387, KOS-953, KOS-1022, CNF-1010, CNF-2024, SNX 5422, STA-9090, NVP-HSP990, NVP-AUY922, PU-H17 y XL-888)
- 10 k) inhibidores selectivos de la COX-2 (por ejemplo, pero no se limitan a, celecoxib) o AINE no selectivos (por ejemplo, pero no se limitan a: diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno).
- 15 En otro aspecto, un compuesto de fórmula general (I) se puede utilizar en combinación con radioterapia. En aún otro aspecto, un compuesto de fórmula general (I) puede administrarse en combinación con combinaciones de quimioterapia estándares, tales como, pero no restringidas a, CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), CAF (ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo), AC (doxorubicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida), ACT o ATC (doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel) o CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona).
- 20 La solicitud también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente, y uno o más excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas se pueden elegir basándose en los requisitos del tratamiento. Dichas composiciones se preparan mediante mezcla y se adaptan adecuadamente para administración oral o parenteral, y como tales se pueden administrar en forma de comprimidos, cápsulas, preparados orales, polvos, gránulos, píldoras, líquido inyectable o infusible, disoluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, pastas o dispositivos de administración transdérmica.
- 25 Los comprimidos y cápsulas para administración por vía oral normalmente se presentan en forma de dosis unitaria y contienen excipientes convencionales, tales como aglutinantes, cargas (incluyendo celulosa, manitol, lactosa), diluyentes, agentes de formación de comprimidos, lubricantes (incluyendo estearato de magnesio), detergentes, disgregantes (por ejemplo polivinilpirrolidona y derivados de almidón, tales como glicolato sódico de almidón), agentes colorantes, aromatizantes y agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio).
- 30 Las composiciones sólidas orales se pueden preparar por métodos convencionales de mezcladura, relleno o formación de comprimidos. La operación de mezcladura se puede repetir para distribuir el principio activo en composiciones que contienen grandes cantidades de cargas. Operaciones de este tipo son convencionales.
- 35 Los preparados líquidos orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua o con un vehículo adecuado antes de uso. Dichos preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), tales como aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, tales como ésteres de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, tales como *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sóbico, y si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales. Las formulaciones orales también incluyen formulaciones convencionales de liberación lenta tales como comprimidos recubiertos entéricamente o gránulos.
- 40 La preparación farmacéutica para la administración por inhalación se puede suministrar desde un insuflador o un envase nebulizador presurizado.
- 45 Para la administración parenteral, se pueden preparar dosificaciones unitarias fluidas que contengan el compuesto y un vehículo estéril. El compuesto puede suspenderse o disolverse, en función del vehículo y de la concentración. Las disoluciones parenterales se preparan normalmente disolviendo el compuesto en un vehículo, esterilizando por filtración, llenando viales adecuados y sellando. Ventajosamente, también se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tampón. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después de haber llenado los viales y eliminado el agua en vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto puede suspenderse en el vehículo en lugar de disolverse, y puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, en la composición se puede incluir un agente tensioactivo o humectante para facilitar una distribución uniforme del compuesto de la solicitud.
- 50 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden ser comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o gel.
- 55
- 60
- 65

Los compuestos se pueden formular farmacéuticamente como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorios convencionales, tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos, para la administración rectal.

5 Otros medios de administración de los compuestos de la solicitud se refieren al tratamiento tópico. Las formulaciones tópicas pueden contener, por ejemplo, pomadas, cremas, lociones, geles, disoluciones, pastas y/o pueden contener liposomas, micelas y/o microesferas. Ejemplos de ungüentos incluyen ungüentos oleaginosos tales como aceites vegetales, grasas animales, hidrocarburos semisólidos, ungüentos emulsionables, tales como sulfato de hidroxiestearina, lanolina anhidra, vaselina hidrófila, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, ácido esteárico, 10 ungüentos hidrosolubles que contienen polietilénicos de diversos pesos moleculares. Las cremas, como las conocen los expertos en formulación, son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa contiene generalmente vaselina y un alcohol tal como alcohol cetílico o esteárico. Formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un soporte adecuado, especialmente un disolvente acuoso para 15 el ingrediente activo.

Un método adicional de administrar los compuestos de la solicitud se refiere a la administración transdérmica. Formulaciones transdérmicas típicas comprenden vectores acuosos y no acuosos convencionales, tales como cremas, aceites, lociones o pastas, o pueden estar en forma de membranas o parches medicados.

20 Una referencia para las formulaciones es el libro de Remington ("Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins, 2000).

25 Los compuestos de la presente solicitud pueden emplearse solos como terapia única o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las afecciones arriba mencionadas. La combinación se puede administrar como composiciones separadas (simultáneas, secuenciales) de los componentes individuales del tratamiento o como una forma de dosis única que contiene ambos agentes. Cuando los compuestos de esta solicitud están en combinación con otros ingredientes activos, los ingredientes activos pueden formularse por separado en preparaciones de un solo ingrediente de una de las formas arriba descritas y luego se proporcionan como preparaciones combinadas, que se 30 dan al mismo tiempo o en diferentes momentos, o se pueden formular juntas en una preparación de dos o más ingredientes.

35 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden administrar a un paciente en una dosis diaria total de, por ejemplo, desde 0,001 hasta 1000 mg/kg de peso corporal diariamente. Las composiciones de dosis unitaria pueden contener dichas cantidades de submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. La determinación de dosis óptimas para un paciente particular es muy conocida por un experto en la técnica.

40 Como es práctica habitual, las composiciones van acompañadas normalmente de instrucciones de uso escritas o impresas para uso en el tratamiento en cuestión.

45 Los siguientes Ejemplos se presentan para ilustrar aún más la solicitud.

EJEMPLO 1. SÍNTESIS QUÍMICA

45 A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes disponibles comercialmente (calidad HPLC) se utilizaron sin purificación ulterior. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden haber sido utilizadas en las descripciones de los métodos experimentales:

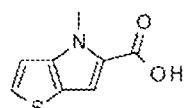
RMN (siglas inglesas de Resonancia Magnética Nuclear)	¹ H (protón)
MHz (Megahercios)	Hz (Hercios)
HPLC (siglas inglesas de Cromatografía Líquida de Alta Resolución)	LC-MS (siglas inglesas de Cromatografía Líquida-Espectrometría de masas)
s (segundos)	min (minutos)
h (horas)	mg (miligramos)
g (gramos)	μl (microlitros)
ml (mililitros)	mmol (milimol)
nm (nanómetros)	μM (micromolar)
M (molaridad)	TA (temperatura ambiente)
AcOH (ácido acético)	BOC o boc (<i>terc</i> -butiloxicarbonilo)
CBr ₄ (tetrabromuro de carbono)	CDCl ₃ (cloroformo deuterado)

CH ₂ Cl ₂ (dclorometano)	Cs ₂ CO ₃ (carbonato de cesio)
CH ₃ CN (acetonitrilo)	DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo)
DMA (dimetilacetamida)	DMF (dimetilformamida)
DMSO (dimetilsulfóxido)	DMSO-d ₆ (dimetilsulfóxido deuterado)
DTT (ditiotreitol)	Et ₂ O (dietyléter)
EtOAc (acetato de etilo)	EtOH (etanol)
HCl (ácido clorhídrico)	MAO A (monoamina oxidasa A)
MAO B (monoamina oxidasa B)	MeOH (metanol)
NaH (hidruro de sodio)	NaCl (cloruro sódico)
NaHCO ₃ (bicarbonato sódico)	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sodio)
NH ₄ Cl (cloruro de amonio)	Pd (paladio)
PPh ₃ (trifenilfosfina)	SOCl ₂ (cloruro de tionilo)
TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio)	TBDMSCl (tert-butildimetilclorosilano)
THF (tetrahidrofurano)	Tris (tris(hidroximetil)aminometano)

Salvo que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados) o K (Kelvin).

- 5 Los espectros de ¹H-RMN se adquirieron con un instrumento Varian de 500 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento se expresan en Hercios (Hz) y los patrones de división se describen como s (singlete), bs (señal ancha), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), m (multiplete).
- 10 Los análisis de LC-MS se llevaron a cabo en una columna Waters Acquity UPLC o Waters Acquity UPLC H-Class conectado con un cuadrupolo simple SQD (Waters) utilizando una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μ m) o Acquity UPLC HSS T3 (50 x 2,1 mm, 1,8 μ m). La fase A estuvo compuesta por agua Milli-Q/CH₃CN 95/5 (vol/vol) + 0,07 % de ácido fórmico (en volumen) o agua Milli-Q + 0,07 % de ácido fórmico (en volumen); la fase B por CH₃CN + 0,05 % de ácido fórmico (en volumen); caudal: 0,6 ml/min; detección UV (matriz DIODE) de 210 a 400 nm; detección ESI+ en el intervalo de 100-2000 m/z. Los rendimientos se calcularon asumiendo que los productos eran 100 % puros si no se indica lo contrario.
- 15

Compuesto intermedio 1: Ácido 4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico



20

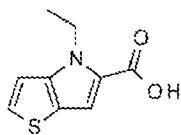
4-Metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de etilo

- 25 1,5 g (7,7 mmol) de 4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de etilo (Fluorochem, Cat N° 067104) se añadieron a TA en porciones a una suspensión de 0,46 g (12 mmoles) de NaH en 35 ml de DMF seca. Después de agitar durante 20 min a TA, se añadieron 3,3 g (23 mmoles) de CH₃I en una porción y la mezcla se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se vertió luego en una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó dando 1,6 g de 4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de etilo (99 %) como un aceite de color pardo. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (d, J =5,4 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,95 (d, J =5,4 Hz, 1 H), 4,34 (c, J =7,3 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 1,39 (t, J =7,1 Hz, 3 H); MS (ESI): *m/z*: 210 [M+H]⁺
- 30

4-Metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato

- 35 0,92 g (38 mmoles) de LiOH en 11 ml de H₂O a TA se añadieron a una disolución de 1,6 g (7,7 mmoles) de 4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de etilo en 11 ml de EtOH. La mezcla se agitó durante 30 min a reflujo. El disolvente se evaporó, luego se añadió H₂O y la disolución se llevó a un valor de pH de aproximadamente 2 con HCl 2 M. La mezcla se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó dando 1,39 g de 4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato (99 %) como un sólido de color beis. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 12,45 (s a, 1 H), 7,54 (d, J =5,4 Hz, 1 H), 7,20 (d, J =5,4 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H); MS (ESI): *m/z*: 182 [M+H]⁺.
- 40

Compuesto intermedio 2: Ácido 4-etiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico



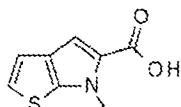
4-Etilthieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de etilo

- 5 1,00 g (5,12 mmoles) de 4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de etilo se añadieron a TA a una suspensión de 0,31 g (7,7 mmoles) de NaH en 50 ml de DMF seca. Después de agitar durante 20 min a TA, se añadieron 2,39 g (15,4 mmoles) de yoduro de etilo y la mezcla se agitó otros 30 min a TA. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó dando 1,10 g (96 %) de 4-ethylthieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de etilo como un aceite de color pardo. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,96 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 4,56 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 4,34 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 1,46-1,34 (m, 6 H); MS (ESI): m/z: 224 [M+H]⁺.

Ácido 4-ethylthieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico

- 15 0,21 g (9,0 mmoles) de LiOH en 4 ml de H₂O a TA se añadieron a una disolución de 0,40 g (1,8 mmoles) de 4-ethylthieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de etilo en 4 ml de EtOH. La mezcla se agitó durante 30 min a refugio, a continuación se evaporó el EtOH, se añadió agua y el pH se llevó a aproximadamente 2 con HCl 2 M. La mezcla se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó dando 0,35 g (cuantitativo) de ácido 4-ethylthieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico como un sólido de color beige. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,47 (s a, 1 H), 7,56 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,51 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 1,28 (t, J=7,3 Hz, 3 H); MS (ESI): m/z: 196 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 3: Ácido 6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico

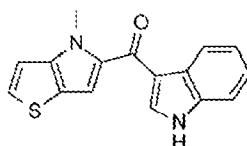


- 25 Se obtuvo 6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo a partir de 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de etilo (Eras J. et al. J. Het. Chemistry 1984, 21, 215-217) según el procedimiento para el Compuesto intermedio 1, etapa 1. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,95 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 4,34 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 1,39 (t, J=7,1 Hz, 3 H); MS (ESI): m/z: 210 [M+H]⁺

Ácido 6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico

- 35 30 Se obtuvo ácido 6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico como un sólido blanco a partir de 6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de etilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio 1, etapa 2. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,49 (s a, 1 H), 7,17 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,08-7,00 (m, 2 H), 3,95 (s, 3 H); MS (ESI): m/z: 182 [M+H]⁺

- 40 **Compuesto 1: 1H-Indol-3-il-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona**



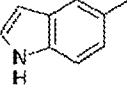
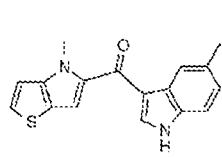
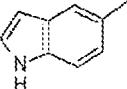
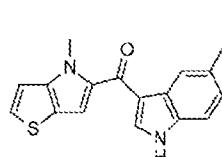
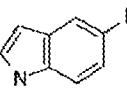
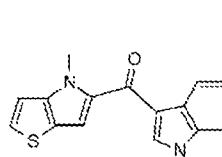
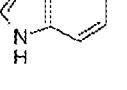
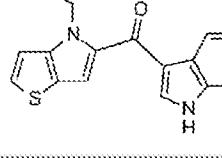
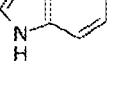
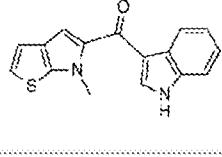
- 45 Se añadieron 0,26 ml (3,5 mmoles) de SOCl₂ y 3 gotas de DMF a una disolución de 0,49 g (2,70 mmoles) de ácido 4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 1) en 9 ml de THF y la mezcla se calentó a refugio durante aproximadamente 3 h. A continuación, el disolvente se evaporó y el cloruro de acilo formado se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

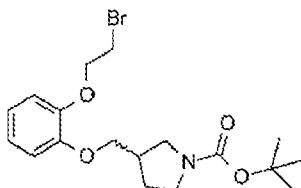
- 50 50 Se añadió lentamente 0,972 ml de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en Et₂O a una disolución enfriada en hielo de 0,287 g (2,43 mmoles) de indol (cat. de Sigma-Aldrich n.º 13408) en 3,5 ml de Et₂O bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA, se agitó durante 2 h y a continuación se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se añadió una disolución de cloruro de 4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonilo en 5 ml de Et₂O. La mezcla resultante se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h, seguido de la adición lenta de 6 ml de una disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional y a continuación se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron

y se purificaron por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetona, 0 % a 15 % de acetona (en volumen)) dando 276 mg (rendimiento: 41 %) de 1H-indol-3-il-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona como un sólido de color mostaza. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,99 (s a, 1 H), 8,25-8,20 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,58 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,52-7,48 (m, 1 H), 7,27 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,26-7,17 (m, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 4,02 (s, 3 H); MS (ESI): m/z: 281 [M+H]⁺.

5 Se prepararon los siguientes compuestos (véase la Tabla 1) a partir de ácido 4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 1: Compuestos 2-4), ácido 4-etiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 2: Compuesto 5) o ácido 6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 3: Compuesto 6) y los indoles apropiados según el procedimiento descrito para el Compuesto 1.

10 **Tabla 1.**

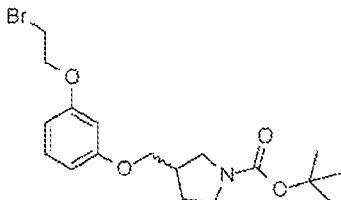
N.º	Nombre	indol	Estructura	Datos analíticos
2	(5-metil-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona			¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,88 (s a, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,06-8,04 (m, 1 H), 7,57 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,40-7,36 (m, 1 H), 7,27 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,08-7,04 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H); MS (ESI): m/z: 295 [M+H] ⁺ .
3	(5-etil-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona			¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,87 (s a, 1 H), 8,15-8,01 (m, 2 H), 7,57 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,43-7,37 (m, 1 H), 7,27 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,12-7,07 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,72 (c, J=7,6 Hz, 2 H), 1,24 (t, J=7,6 Hz, 3 H); MS (ESI): m/z: 309 [M+H] ⁺ .
4	(5-bromo-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona			¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12,13 (s a, 1 H), 8,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,60 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J=2,0, 8,3 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 4,02 (s, 3 H); MS (ESI): m/z: 359 [M+H] ⁺ .
5	(4-etiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-(1H-indol-3-il)metanona			¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,96 (s a, 1 H), 8,25-8,20 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,58 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,52-7,47 (m, 1 H), 7,29 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,26-7,17 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 4,51 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 1,35 (t, J=7,3 Hz, 3 H); MS (ESI): m/z: 295 [M+H] ⁺ .
6	1H-indol-3-il-(6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-il)metanona (no según la presente invención)			¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,95 (s a, 1 H), 8,24-8,19 (m, 1 H), 8,13 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,52-7,48 (m, 1 H), 7,27-7,17 (m, 3 H), 7,10 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 3,98 (s, 3 H); MS (ESI): m/z: 281 [M+H] ⁺ .



3-[(3-Hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se añadieron 0,414 g (1,57 mmoles) de 3-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 1 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno a una disolución de 0,219 g (1,99 mmoles) de catecol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 135011) y 0,649 g (1,99 mmoles) de Cs₂CO₃ en 3 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. La disolución de reacción se diluyó a continuación con salmuera y el producto en bruto se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, el disolvente se retiró y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía 10 ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetona, 0 % a 10 % de acetona (en volumen)) dando 0,112 g de 3-[(2-hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento: 30 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,98-6,83 (m, 4 H), 5,55 (s, 1 H), 4,07-3,98 (m, 2 H), 3,66-3,58 (m, 1 H), 3,55-3,47 (m, 1 H), 3,45-3,35 (m, 1 H), 3,27-3,18 (m, 1 H), 2,78-2,67 (m, 1 H), 2,17-2,05 (m, 1 H), 1,88-1,74 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 238 [M-56+H]⁺.
- 15 Se añadió gota a gota 3-[(2-bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo 0,16 g (0,74 mmoles, 0,15 ml) de DIAD (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 225541) a una disolución que comprendía 0,145 g (0,494 mmoles) de 3-[(2-hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 0,098 g (0,74 mmoles, 0,055 ml) de 2-bromoetanol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º B65586) y 0,20 g (0,74 mmoles) de PPh₃ (Sigma-Aldrich, Cat. n.º T84409) en 5 ml de THF seco a 0 °C. Se dejó que la disolución alcanzara la TA y se agitó durante la noche. A continuación, se añadieron 0,055 ml de 2-bromoetanol, 0,20 mg de PPh₃ y 0,153 ml de DIAD a la mezcla de reacción enfriada hasta 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante otras 24 h. Se retiró el disolvente y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetona, 0 % a 5 % de acetona (en volumen)) proporcionando 0,113 g de 3-[(2-bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento: 57 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,05-6,84 (m, 4 H), 4,32 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 4,04-3,93 (m, 2 H), 3,69-3,59 (m, 3 H), 3,52-3,45 (m, 1 H), 3,42-3,33 (m, 1 H), 3,28-3,20 (m, 1 H), 2,82-2,68 (m, 1 H), 2,15-2,05 (m, 1 H), 1,87-1,76 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 344 [M-56+H]⁺.
- 20
- 25

Compuesto intermedio 5: 3-[[3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



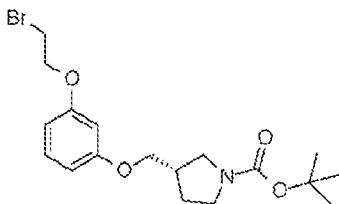
- 30 Se añadieron gota a gota 0,64 g (3,0 mmoles, 0,62 ml) de DIAD (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 225541) a una disolución de 0,33 g (3,0 mmoles) de resorcinol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 398047), 0,40 g (2,0 mmoles) de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Fluorochem, Cat. n.º 048620) y 0,80 g (3,0 mmoles) de PPh₃ (Sigma-Aldrich, Cat. n.º T84409) en 20 ml de THF seco a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA y se agitó durante la noche. A continuación, se retiró el disolvente y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetona, 0 % a 15 % de acetona (en volumen)) dando 0,26 g de 3-[(3-hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento: 29 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,18-7,10 (m, 1 H), 6,53-6,39 (m, 3 H), 3,96-3,84 (m, 2 H), 3,63-3,55 (m, 1 H), 3,53-3,44 (m, 1 H), 3,42-3,32 (m, 1 H), 3,26-3,16 (m, 1 H), 2,74-2,61 (m, 1 H), 2,14-2,02 (m, 1 H), 1,85-1,74 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 238 [M-56+H]⁺.

3-[(3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 45 Se añadieron gota a gota 0,17 g (0,79 mmoles, 0,16 ml) de DIAD (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 225541) a una disolución que comprendía 0,154 g (0,525 mmoles) de 3-[(3-hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 0,085 g (0,79 mmoles, 0,059 ml) de 2-bromoetanol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º B65586) y 0,209 g (0,79 mmoles) de PPh₃ (Sigma-Aldrich, Cat. n.º T84409) en 5 ml de THF seco a 0 °C. Se dejó que la disolución alcanzara la TA y se agitó durante la noche. A continuación, se añadieron 0,032 ml de 2-bromoetanol, 0,114 mg de PPh₃ y 0,089 ml de DIAD a la mezcla de reacción enfriada hasta 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante otras 24 h. Se retiró el disolvente y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetona, 0 % a 5 % de acetona (en volumen)) proporcionando 0,128 g de 3-[(3-(2-bromoetoxi)fenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento: 61 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,23-7,15 (m, 1 H), 6,56-6,50 (m, 2 H), 6,49-
- 50

6,45 (m, 1 H), 4,29 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,96-3,84 (m, 2 H), 3,65 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 3,62-3,56 (m, 1 H), 3,53-3,44 (m, 1 H), 3,41-3,33 (m, 1 H), 3,24-3,17 (m, 1 H), 2,74-2,62 (m, 1 H), 2,13-2,02 (m, 1 H), 1,85-1,73 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 344 [M-56+H]⁺.

5 **Compuesto intermedio 6: (3S)-3-[[3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



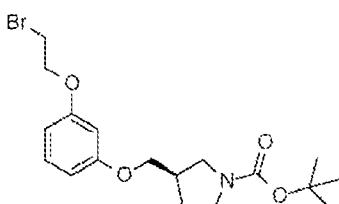
10 **(3S)-3-[(3-Hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

15 Se prepararon 0,13 g de (3S)-3-[(3-hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio 5, etapa 1, a partir de 0,3 g (2,7 mmoles) de resorcinol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 398047) y 0,38 g (1,8 mmoles) de (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Fluorochem, Cat. n.º 048621) (rendimiento: 25 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,17-7,08 (m, 1 H), 6,52-6,37 (m, 3 H), 4,85 (s, 1 H), 3,98-3,82 (m, 2 H), 3,66-3,55 (m, 1 H), 3,54-3,44 (m, 1 H), 3,42-3,32 (m, 1 H), 3,26-3,14 (m, 1 H), 2,75-2,61 (m, 1 H), 2,13-2,00 (m, 1 H), 1,87-1,71 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 238 [M-56+H]⁺.

20 **(3S)-3-[(3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

25 Se prepararon 0,10 g de (3S)-3-[(3-(2-bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio 5, etapa 2, a partir de 0,13 g (0,44 mmoles) de (3S)-3-[(3-hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 0,088 g (0,67 mmoles, 0,05 ml) de 2-bromoetanol (rendimiento: 56 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,24-7,15 (m, 1 H), 6,57-6,50 (m, 2 H), 6,49-6,45 (m, 1 H), 4,29 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,97-3,85 (m, 2 H), 3,64 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,62-3,57 (m, 1 H), 3,53-3,45 (m, 1 H), 3,41-3,33 (m, 1 H), 3,25-3,17 (m, 1 H), 2,72-2,63 (m, 1 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,85-1,74 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 344 [M-56+H]⁺.

30 **Compuesto intermedio 7: (3R)-3-[[3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



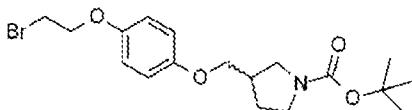
35 **(3R)-3-[(3-Hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

40 Se prepararon 0,35 g de (3R)-3-[(3-hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio 5, etapa 1, a partir de 0,5 g (4,5 mmoles) de resorcinol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 398047) y 0,636 g (3 mmoles) de (3R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Fluorochem, Cat. n.º 048622) (rendimiento: 40 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,18-7,09 (m, 1 H), 6,51-6,39 (m, 3 H), 5,06 (s, 1 H), 3,95-3,84 (m, 2 H), 3,64-3,55 (m, 1 H), 3,54-3,44 (m, 1 H), 3,42-3,33 (m, 1 H), 3,24-3,16 (m, 1 H), 2,73-2,61 (m, 1 H), 2,13-2,02 (m, 1 H), 1,87-1,73 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 238 [M-56+H]⁺.

45 **(3R)-3-[(3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

50 Se prepararon 0,16 g de (3R)-3-[(3-(2-bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio 5, etapa 2, a partir de 0,18 g (0,60 mmoles) de (3R)-3-[(3-hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 0,12 g (0,90 mmoles, 0,067 ml) de 2-bromoetanol (rendimiento: 67 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,23-7,15 (m, 1 H), 6,55-6,50 (m, 2 H), 6,49-6,46 (m, 1 H), 4,29 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,97-3,84 (m, 2 H), 3,64 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,62-3,57 (m, 1 H), 3,53-3,45 (m, 1 H), 3,42-3,33 (m, 1 H), 3,25-3,16 (m, 1 H), 2,72-2,61 (m, 1 H), 2,12-2,01 (m, 1 H), 1,86-1,73 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 344 [M-56+H]⁺.

50 **Compuesto intermedio 8: 3-[[4-(2-Bromoetoxi)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



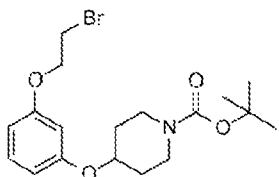
3-[(4-Hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se prepararon 0,073 g de 3-[(4-hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **5**, etapa 1, a partir de 0,22 g (2,0 mmoles) de hidroquinona (Sigma-Aldrich, Cat. n.º H9003) y 0,219 g (1 mmoles) de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Fluorochem, Cat. n.º 048620) (rendimiento: 25 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,82-6,73 (m, 4 H), 4,59 (s, 1 H), 3,94-3,80 (m, 2 H), 3,63-3,55 (m, 1 H), 3,53-3,44 (m, 1 H), 3,42-3,32 (m, 1 H), 3,24-3,14 (m, 1 H), 2,70-2,60 (m, 1 H), 2,12-2,00 (m, 1 H), 1,87-1,73 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 238 [M-56+H] $^+$.
- 10

3-[(4-(2-Bromoetoxi)fenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 Se prepararon 0,053 g de 3-[(4-(2-bromoetoxi)fenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **5**, etapa 2, a partir de 0,073 g (0,25 mmoles) de 3-[(4-hidroxifenoxy)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 0,049 g (0,37 mmoles, 0,028 ml) de 2-bromoetanol (rendimiento: 53 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,92-6,79 (m, 4 H), 4,25 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,97-3,81 (m, 2 H), 3,62 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 3,60-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,44 (m, 1 H), 3,41-3,32 (m, 1 H), 3,23-3,16 (m, 1 H), 2,70-2,61 (m, 1 H), 2,11-2,02 (m, 1 H), 1,85-1,74 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 344 [M-56+H] $^+$.
- 20

Compuesto intermedio 9: 4-[3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



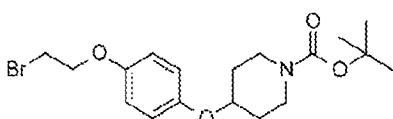
25 **4-(3-Hidroxifenoxy)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

- Se añadieron gota a gota 0,64 g (3,0 mmoles, 0,62 ml) de DIAD (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 225541) a una disolución de 0,33 g (3,0 mmoles) de resorcinol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 398047), 0,42 g (2,0 mmoles) de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Apollo, Cat. n.º OR5404) y 0,80 g (3,0 mmoles) de PPh_3 (Sigma-Aldrich, Cat. n.º T84409) en 30 20 ml de THF seco a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA y se agitó durante la noche. A continuación, se retiró el disolvente y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetona, 0 % a 15 % de acetona, v/v) dando 0,217 g de 4-(3-hidroxifenoxy)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento: 37 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,16-7,11 (m, 1 H), 6,52-6,48 (m, 1 H), 6,46-6,41 (m, 2 H), 4,96 (s a, 1 H), 4,50-4,38 (m, 1 H), 3,75-3,65 (m, 2 H), 3,39-3,29 (m, 2 H), 1,97-1,86 (m, 2 H), 1,81-1,69 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 238 [M-56+H] $^+$.
- 35

4-[3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 40 Se añadieron gota a gota 0,16 g (0,76 mmoles, 0,158 ml) de DIAD (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 225541) a una disolución que comprendía 0,150 g (0,51 mmoles) de 4-[(3-hidroxifenoxy)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 0,100 g (0,76 mmoles, 0,057 ml) de 2-bromoetanol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º B65586) y 0,203 g (0,76 mmoles) de PPh_3 (Sigma-Aldrich, Cat. n.º T84409) en 5 ml de THF seco a 0 °C. Se dejó que la disolución alcanzara la TA y se agitó durante la noche. A continuación, se añadieron 0,028 ml de 2-bromoetanol, 0,101 mg de PPh_3 y 0,079 ml de DIAD a la mezcla de reacción enfriada hasta 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante otras 24 h. Se retiró el disolvente y el producto en 45 bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetona, 0 % a 5 % de acetona (en volumen)) proporcionando 0,105 g de 4-[3-(2-bromoetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento: 51 %) como un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,23-7,15 (m, 1 H), 6,58-6,47 (m, 3 H), 4,50-4,43 (m, 1 H), 4,28 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,75-3,67 (m, 2 H), 3,64 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,38-3,28 (m, 2 H), 1,96-1,86 (m, 2 H), 1,81-1,69 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 344 [M-56+H] $^+$.
- 50

Compuesto intermedio 10: 4-[4-(2-Bromoetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



4-(4-Bencilogifenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

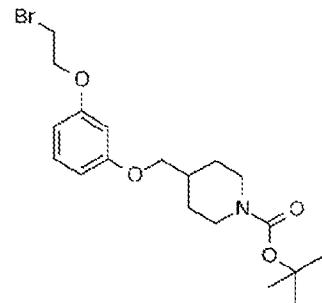
Se prepararon 0,8 g de 4-(4-bencilogifenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **9**, etapa 1, a partir de 0,60 g (3,0 mmoles) de 4-bencilogifenol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 158348) y 0,93 g (4,5 mmoles) de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Apollo, Cat. n.º OR5404) (rendimiento: 70 %).
 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,46-7,42 (m, 2 H), 7,42-7,37 (m, 2 H), 7,36-7,31 (m, 1 H), 6,93-6,84 (m, 4 H), 5,03 (s, 2 H), 4,38-4,28 (m, 1 H), 3,76-3,68 (m, 2 H), 3,35-3,24 (m, 2 H), 1,95-1,84 (m, 2 H), 1,78-1,67 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 328 [M-56+H]⁺.

4-(4-Hidroxifenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se hidrogenaron 0,454 g (1,18 mmoles) de 4-(4-bencilogifenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo disuelto en 47 ml de EtOH seco en un aparato de H-Cube usando un cartucho de 10 % de Pd/C (en peso) a 25 °C, a presión atmosférica y con un flujo de 0,5 ml/min durante 5 h. A continuación, la disolución se concentró proporcionando 0,34 g de 4-(4-hidroxifenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento: 98 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,87-6,71 (m, 4 H), 4,58 (s a, 1 H), 4,36-4,27 (m, 1 H), 3,76-3,67 (m, 2 H), 3,37-3,24 (m, 2 H), 1,95-1,82 (m, 2 H), 1,78-1,66 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 238 [M-56+H]⁺.

4-[4-(2-Bromoetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se prepararon 0,168 g (0,419 mmol) de 4-[4-(2-bromoetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **9**, etapa 2, a partir de 0,320 g (1,09 mmoles) de 4-(4-hidroxifenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 0,214 g (1,63 mmoles, 0,122 ml) de 2-bromoetanol (rendimiento: 38 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,92-6,80 (m, 4 H), 4,37-4,31 (m, 1 H), 4,25 (t, J =6,1 Hz, 2 H), 3,76-3,67 (m, 2 H), 3,63 (t, J =6,4 Hz, 2 H), 3,35-3,26 (m, 2 H), 1,95-1,85 (m, 2 H), 1,77-1,67 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 344 [M-56+H]⁺.

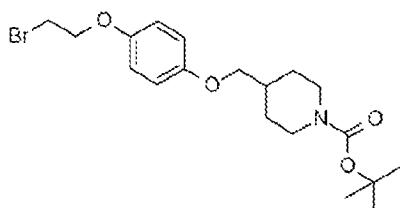
Compuesto intermedio 11: 4-[[3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**4-[(3-Hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

35 Se prepararon 0,197 g (0,640 mmoles) de 4-[(3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **9**, etapa 1, a partir de 0,333 g (3,00 mmoles) de resorcinol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 398047) y 0,431 g (2,00 mmoles) de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 556017) (rendimiento: 32 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,18-7,09 (m, 1 H), 6,51-6,37 (m, 3 H), 4,86 (s a, 1 H), 4,23-4,10 (m, 2 H), 3,78 (d, J =6,4 Hz, 2 H), 2,80-2,69 (m, 2 H), 2,02-1,90 (m, 1 H), 1,86-1,76 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,32-1,19 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 252 [M-56+H]⁺.

4-[[3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Se prepararon 0,107 g (0,258 mmoles) de 4-[[3-(2-bromoetoxi)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **9**, etapa 2, a partir de 0,152 g (0,490 mmoles) de 4-[(3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 0,097 g (0,74 mmoles, 0,055 ml) de 2-bromoetanol (rendimiento: 52 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,23-7,14 (m, 1 H), 6,57-6,45 (m, 3 H), 4,29 (t, J =6,4 Hz, 2 H), 4,21-4,10 (m, 2 H), 3,79 (d, J =6,4 Hz, 2 H), 3,64 (t, J =6,4 Hz, 2 H), 2,81-2,70 (m, 2 H), 2,02-1,90 (m, 1 H), 1,87-1,78 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,34-1,21 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 358 [M-56+H]⁺.

Compuesto intermedio 12: 4-[[4-(2-Bromoetoxi)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



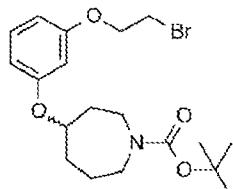
4-[(4-Hidroxifenoxy)methyl]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se prepararon 0,28 g de 4-[(4-hidroxifenoxy)methyl]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **9**, etapa 1, a partir de 0,50 g (4,5 mmoles) de hidroquinona (Sigma-Aldrich, Cat. n.º H9003) y 0,65 g (3,0 mmoles) de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 556017) (rendimiento: 31 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,83-6,70 (m, 4 H), 4,58 (s a, 1 H), 4,22-4,10 (m, 2 H), 3,75 (d, J =6,4 Hz, 2 H), 2,81-2,69 (m, 2 H), 2,00-1,88 (m, 1 H), 1,86-1,77 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,31-1,23 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 252 [M-56+H] $^+$.
- 10

4-[[4-(2-Bromoetoxi)fenoxi]methyl]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 Se prepararon 0,11 g de 4-[[4-(2-bromoetoxi)fenoxi]methyl]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **9**, etapa 2, a partir de 0,28 g (0,90 mmoles) de 4-[(4-hidroxifenoxy)methyl]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 0,18 g (1,35 mmoles, 0,101 ml) de 2-bromoetanol (rendimiento: 29 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,89-6,79 (m, 4 H), 4,25 (t, J =6,4 Hz, 2 H), 4,20-4,11 (m, 2 H), 3,76 (d, J =6,4 Hz, 2 H), 3,62 (t, J =6,4 Hz, 2 H), 2,81-2,70 (m, 2 H), 2,00-1,88 (m, 1 H), 1,87-1,77 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,32-1,23 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 358 [M-56+H] $^+$.

- 20 **Compuesto intermedio 13: 4-[3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]azepano-1-carboxilato de terc-butilo**



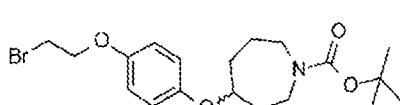
25 **4-(3-Hidroxifenoxy)azepano-1-carboxilato de terc-butilo**

- Se prepararon 0,43 g de 4-(3-hidroxifenoxy)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **9**, etapa 1, a partir de 0,50 g (4,5 mmoles) de resorcinol (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 398047) y 0,65 g (3,0 mmoles) de 4-hidroxiazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (Sigma-Aldrich, Cat. n.º CDS009029) (rendimiento: 46 %). ^1H RMN (CDCl_3 y D_2O) δ (ppm): 7,19-7,05 (m, 1 H), 6,52-6,33 (m, 3 H), 4,48-4,32 (m, 1 H), 3,68-3,15 (m, 4 H), 2,16-1,81 (m, 5 H), 1,72-1,61 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 252 [M-56+H] $^+$.

4-[3-(2-Bromoetoxi)fenoxi]azepano-1-carboxilato de terc-butilo

- 35 Se prepararon 0,13 g de 3-[[4-(2-bromoetoxi)fenoxi]methyl]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **9**, etapa 2, a partir de 0,19 g (0,61 mmoles) de 4-(3-hidroxifenoxy)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo y 0,12 g (0,90 mmoles, 0,067 ml) de 2-bromoetanol (rendimiento: 51 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,23-7,14 (m, 1 H), 6,55-6,48 (m, 2 H), 6,48-6,44 (m, 1 H), 4,48-4,38 (m, 1 H), 4,28 (t, J =6,4 Hz, 2 H), 3,64 (t, J =6,1 Hz, 2 H), 3,60-3,20 (m, 4 H), 2,13-1,86 (m, 5 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 358 [M-56+H] $^+$.

- 40 **Compuesto intermedio 14: 4-[4-(2-Bromoetoxi)fenoxi]azepano-1-carboxilato de terc-butilo**



45 **4-(4-Benciloxifenoxy)azepano-1-carboxilato de terc-butilo**

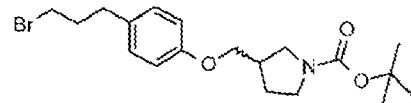
- Se prepararon 0,74 g de 4-(4-benciloxifenoxy)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **9**, etapa 1, a partir de 0,60 g (3,0 mmoles) de 4-benciloxifenol y 0,97 g (4,5 mmoles) de 4-hidroxiazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (Sigma-Aldrich, Cat. n.º CDS009029) (rendimiento: 62 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,46-7,42 (m, 2 H), 7,42-7,37 (m, 2 H), 7,36-7,31 (m, 1 H), 6,92-6,80 (m, 4 H), 5,02 (s, 2 H), 4,37-4,26 (m, 1 H), 3,65-3,23 (m, 4 H), 2,09-1,84 (m, 5 H), 1,70-1,59 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 342 [M-56+H] $^+$.

4-(4-Hidroxifenoxy)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo

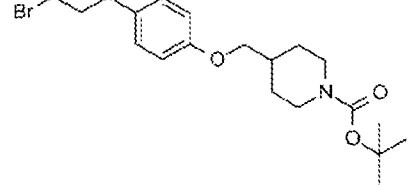
Se prepararon 0,51 g de 4-(4-hidroxifenoxy)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **10**, etapa 2, a partir de 0,71 g (1,8 mmoles) de (4-benciloxifenoxy)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento: 92 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,82-6,72 (m, 4 H), 4,58 (s a, 1 H), 4,36-4,25 (m, 1 H), 3,65-3,22 (m, 4 H), 2,12-1,83 (m, 5 H), 1,70-1,59 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 252 [M-56+H]⁺.

4-[4-(2-Bromoetoxi)fenoxy]azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo

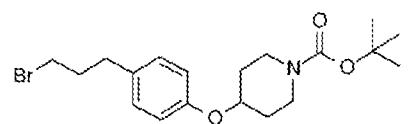
Se prepararon 0,22 g de 4-[4-(2-bromoetoxi)fenoxy]azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **9**, etapa 2, a partir de 0,354 g (1,15 mmoles) de 4-(4-hidroxifenoxy)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo y 0,227 g (1,73 mmoles, 0,129 ml) de 2-bromoetanol (rendimiento: 47 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,92-6,76 (m, 4 H), 4,38-4,29 (m, 1 H), 4,25 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,67-3,22 (m, 6 H), 2,11-1,84 (m, 5 H), 1,70-1,59 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 358 [M-56+H]⁺.

Compuesto intermedio 15: 3-[[4-(3-Bromopropil)fenoxy]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se prepararon 0,37 g de 3-[[4-(3-bromopropil)fenoxy]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **5**, etapa 1, a partir de 0,39 g (1,8 mmoles) de 4-(3-bromopropil)fenol (documento de patente US5204018) y 0,57 g (2,7 mmoles) de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Fluorochem, Cat. n.º 048620) (rendimiento: 52 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,16-7,07 (m, 2 H), 6,87-6,78 (m, 2 H), 3,95-3,85 (m, 2 H), Parte AB del sistema ABX: VA=3,6, VB=3,21, JAB= 10,9 Hz, JAX= 7,6 Hz, JBX= 6,8 Hz, 3,52-3,44 (m, 1 H), 3,42-3,33 (m, 3 H), 2,76-2,62 (m, 3 H), 2,17-2,03 (m, 3 H), 1,85-1,75 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 342 [M-56+H]⁺.

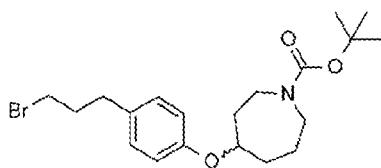
Compuesto intermedio 16: 4-[[4-(3-Bromopropil)fenoxy]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se prepararon 0,28 g de 4-[[4-(3-bromopropil)fenoxy]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **5**, etapa 1, a partir de 0,20 g (0,91 mmoles) de 4-(3-bromopropil)fenol (documento de patente US5204018) y 0,29 g (1,36 mmoles) de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 556017) (rendimiento: 76 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,17-7,07 (m, 2 H), 6,87-6,76 (m, 2 H), 4,21-4,11 (m, 2 H), 3,79 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,39 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 2,83-2,69 (m, 4 H), 2,19-2,09 (m, 2 H), 2,01-1,90 (m, 1 H), 1,88-1,76 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,34-1,19 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 356 [M-56+H]⁺.

Compuesto intermedio 17: 4-[4-(3-Bromopropil)fenoxy]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

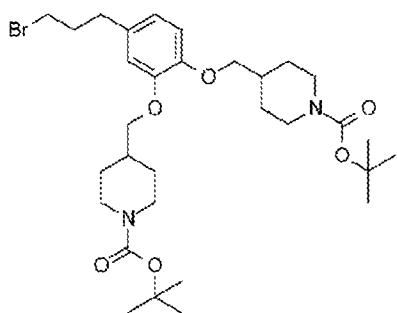
Se prepararon 0,327 g de 4-[4-(3-bromopropil)fenoxy]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **5**, etapa 1, a partir de 0,215 g (1 mmoles) de 4-(3-bromopropil)fenol (documento de patente US5204018) y 0,300 g (1,50 mmoles) de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Apollo, Cat. n.º OR5404) (rendimiento: 82 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,17-7,08 (m, 2 H), 6,89-6,81 (m, 2 H), 4,49-4,38 (m, 1 H), 3,78-3,65 (m, 2 H), 3,40 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 3,37-3,30 (m, 2 H), 2,73 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 2,18-2,10 (m, 2 H), 1,95-1,87 (m, 2 H), 1,80-1,69 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 342 [M-56+H]⁺.

Compuesto intermedio 18: 4-[4-(3-Bromopropil)fenoxy]azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se prepararon 0,28 g de 4-[4-(3-bromopropyl)fenoxi]azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **5**, etapa 1, a partir de 0,20 g (0,91 mmoles) de 4-(3-bromopropyl)fenol (documento de patente US5204018) y 0,29 g (1,4 mmoles) de 4-hidroxiazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio **14**, etapa 2) (rendimiento: 75 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,14-7,07 (m, 2 H), 6,85-6,77 (m, 2 H), 4,45-4,38 (m, 1 H), 3,65-3,24 (m, 6 H), 2,72 (t, J =7,3 Hz, 2 H), 2,18-2,10 (m, 2 H), 2,10-2,02 (m, 1 H), 1,99-1,85 (m, 4 H), 1,70-1,59 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 356 [M-56+H] $^+$.

10 **Compuesto intermedio 19: 4-[[4-(3-Bromopropil)-2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



15 **4-[[2-[(1-Terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]-4-(3-hidroxipropil)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

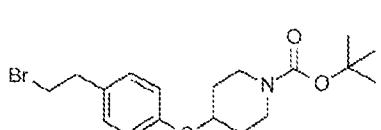
Se suspendieron 0,079 g (0,47 mmoles) de 4-(3-hidroxipropil)benceno-1,2-diol (Yang, J. et al. Biorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24, 2680-2684), 0,03 g (0,2 mmoles) de NaI y 0,61 g (1,9 mmoles) de Cs_2CO_3 en 1,5 ml de DMF seca bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 0,46 g (1,6 mmoles) de 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 796719) en 0,8 ml de DMF seca y la suspensión se agitó a 80 °C durante 7 h.

25 La mezcla se enfrió hasta TA y se añadió una porción adicional de NaI (0,014 g, 0,09 mmoles), Cs_2CO_3 (0,23 g, 0,72 mmoles) y 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,72 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante la noche, a continuación se enfrió hasta TA y se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc . Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetona, 0 % a 18 % de acetona (en volumen)) dando 148 mg (rendimiento: 56 %) de 4-[[2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]-4-(3-hidroxipropil)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite de color amarillo pálido. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,85-6,69 (m, 3 H), 4,22-4,08 (m, 4 H), 3,86-3,78 (m, 4 H), 3,69 (t, J =7,3 Hz, 2 H), 2,82-2,71 (m, 4 H), 2,65 (t, J =7,3 Hz, 2 H), 2,06-1,94 (m, 2 H), 1,92-1,78 (m, 6 H), 1,48 (s, 9 H), 1,47 (s, 9 H), 1,33-1,19 (m, 4 H); MS (ESI): m/z: 585 [M+Na] $^+$.

30 **4-[[4-(3-Bromopropil)-2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

35 Se añadió gota a gota una disolución de 0,11 g (0,31 mmoles) de CBr_4 en 0,75 ml de CH_2Cl_2 a -18 °C a una disolución de 0,144 g (0,256 mmoles) de 4-[[2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]-4-(3-hidroxipropil)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 0,081 g (0,31 mmoles) de PPh_3 en 1,75 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. A continuación, la disolución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetona, 0 % a 7 % de acetona (en volumen)) dando 118 mg (rendimiento: 74 %) de 4-[[4-(3-bromopropil)-2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite de color amarillo pálido. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,85-6,67 (m, 3 H), 4,24-4,05 (m, 4 H), 3,87-3,75 (m, 4 H), 3,39 (t, J =6,6 Hz, 2 H), 2,83-2,63 (m, 6 H), 2,19-2,10 (m, 2 H), 2,05-1,93 (m, 2 H), 1,88-1,79 (m, 4 H), 1,48 (s, 9 H), 1,47 (s, 9 H), 1,32-1,18 (m, 4 H); MS (ESI): m/z: 647 [M+Na] $^+$.

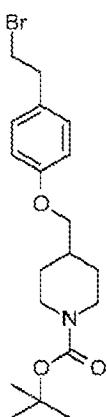
45 **Compuesto intermedio 20: 4-[4-(2-Bromoetil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



Se prepararon 0,56 g de 4-[4-(2-bromoetil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **5**, etapa 1, a partir de 0,40 g (2,0 mmoles) de 4-(2-bromoetil)fenol (Fluorochem, Cat. n.º 233801) y 0,61 g (3,0 mmoles) de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Apollo, Cat. n.º OR5404) (rendimiento: 73 %).

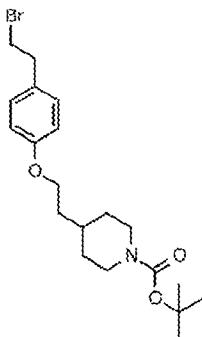
5 ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,18-7,08 (m, 2 H), 6,91-6,81 (m, 2 H), 4,50-4,37 (m, 1 H), 3,76-3,65 (m, 2 H), 3,54 (t, J =7,6 Hz, 2 H), 3,39-3,28 (m, 2 H), 3,11 (t, J =7,6 Hz, 2 H), 1,99-1,85 (m, 2 H), 1,80-1,68 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 328 [M-56+H] $^+$.

10 **Compuesto intermedio 21: 4-[4-(2-Bromoetil)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



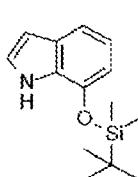
15 Se prepararon 0,39 g de 4-[4-(2-bromoetil)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **5**, etapa 1, a partir de 0,30 g (1,5 mmoles) de 4-(2-bromoetil)fenol (Fluorochem, Cat. n.º 233801) y 0,48 g (2,25 mmoles) de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 556017) (rendimiento: 65 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,17 - 7,09 (m, 2 H), 6,88 - 6,78 (m, 2 H), 4,23 - 4,07 (m, 2 H), 3,79 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,80 - 2,70 (m, 2 H), 2,01 - 1,89 (m, 1 H), 1,87 - 1,79 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,32 - 1,22 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 342 [M-56+H] $^+$.

20 **Compuesto intermedio 22: 4-[4-(2-Bromoetil)fenoxi]etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



25 Se prepararon 0,52 g de 4-[4-(2-bromoetil)fenoxi]etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento para el Compuesto intermedio **5**, etapa 1, a partir de 0,27 g (1,32 mmoles) de 4-(2-bromoetil)fenol (Fluorochem, Cat. n.º 233801) y 0,47 g (1,98 mmoles) de 4-(hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 547247) (rendimiento: 96 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,17 - 7,09 (m, 2 H), 6,88 - 6,81 (m, 2 H), 4,16 - 4,05 (m, 2 H), 4,00 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,11 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,76 - 2,65 (m, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 5 H), 1,47 (s, 9 H), 1,23 - 1,12 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 356 [M-56+H] $^+$.

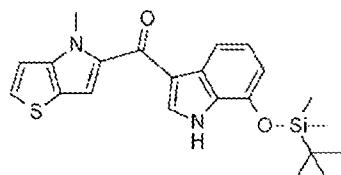
30 **Compuesto intermedio 23: Terc-butil-(1H-indol-7-iloxy)-dimetil-silano**



35 Se añadieron 0,307 ml (2,2 mmoles) de TEA y 0,01 g (0,8 mmoles) de DMAP a una disolución enfriada en hielo de 0,28 g (2,0 mmoles) de 1H-indol-7-ol en 30 ml de CH_2Cl_2 seco. Después de 10 min, se añadieron 0,34 mg (2,2 mmoles)

de TBDMSCl y la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante la noche. A continuación, se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (3×100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetona, 0 % a 5 % de acetona (en volumen)) dando 403 mg (rendimiento: 81 %) de *terc*-butil-(1*H*-indol-7-iloxy)-dimetil-silano como un aceite de color amarillo pálido. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,78-10,62 (b s, 1 H), 7,28-7,22 (m, 1 H), 7,15-7,09 (m, 1 H), 6,86-6,79 (m, 1 H), 6,56-6,50 (m, 1 H), 6,41-6,36 (m, 1 H), 1,00 (s, 9 H), 0,25 (s, 6 H); MS (ESI): m/z: 248 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

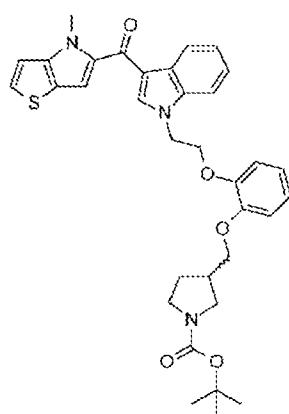
Compuesto intermedio 24: [7-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-1*H*-indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona



Se añadieron 0,13 ml (1,79 mmoles) de SOCl_2 y 3 gotas de DMF a una disolución de 0,25 g (1,4 mmoles) de ácido 4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 1) en 4 ml de THF y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 h. A continuación, el disolvente se evaporó y el cloruro de acilo formado se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Se añadieron lentamente 0,660 ml de una disolución 300 M de bromuro de metilmagnesio en Et_2O a una disolución enfriada en hielo de 0,376 g (1,52 mmoles) de *terc*-butil-(1*H*-indol-7-iloxy)-dimetil-silano en 3 ml de Et_2O bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA, se agitó durante 2 h y a continuación se enfrió nuevamente hasta 0 °C. Se añadió una disolución de (cantidad) de cloruro de 4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonilo en 5 ml de Et_2O y la mezcla resultante se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h seguido por una adición lenta de 6 ml de una disolución saturada de NH_4Cl . La mezcla se agitó a TA durante 1 h adicional y a continuación se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetona, 0 % a 12 % de acetona (en volumen)) dando 160 mg (rendimiento: 28 %) de [7-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1*H*-indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona como un sólido de color beis. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,54 (b s, 1 H), 7,99-7,96 (m, 1 H), 7,86-7,83 (m, 1 H), 7,37 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 7,18-7,13 (m, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,02 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 6,78-6,73 (m, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 1,06 (s, 9 H), 0,32 (s, 6 H); MS (ESI): m/z: 411 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 25: 3-[[2-[2-[3-(4-Metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadieron 0,034 g (0,12 mmoles) de 1*H*-indol-3-il-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona (Compuesto 1) a una suspensión de 0,0058 g (0,15 mmoles) de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral (en peso)) en DMF seca (0,5 ml) enfriada hasta 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, a continuación se añadió una disolución de 0,080 g (0,15 mmoles) de 3-[(2-(2-bromoetoxi)fenoxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 4) en 1 ml de DMF seca a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 h a TA. La reacción se detuvo añadiendo disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y el producto se extrajo con EtOAc . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 /acetona, 0 % a 4 % de acetona (en volumen)) proporcionando 0,053 g de 3-[[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 25, rendimiento: 73 %) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,47-8,37 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,51-7,43 (m, 1 H), 7,39-7,30 (m, 3 H), 7,01 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 6,99-6,91 (m, 2 H), 6,90-6,85 (m, 2 H), 6,82-6,77 (m, 1 H), 4,62 (t, $J=4,9$ Hz, 2 H), 4,39 (t, $J=4,9$ Hz, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 3,82-3,75 (m, 2 H), 3,47-3,40 (m, 1 H), 3,39-3,29 (m, 1 H).

H), 3,26-3,15 (m, 1 H), 3,12-3,02 (m, 1 H), 2,45-2,35 (m, 1 H), 1,88-1,77 (m, 1 H), 1,55-1,51 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 600 [M+H]⁺.

5 Los siguientes compuestos intermedios de BOC se obtuvieron a partir de los Compuestos intermedios **1**, **5** o **6** y los derivados de bromo correspondientes según el Compuesto intermedio **22** descrito en el procedimiento usando como disolvente DMF o DMA:

Int.	Nombre	Estructura	Datos analíticos
26	3-[[3-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,46-8,39 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,50-7,44 (m, 1 H), 7,40-7,31 (m, 3 H), 7,20-7,14 (m, 1 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,54-6,44 (m, 2 H), 6,40-6,35 (m, 1 H), 4,59 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,34 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,90-3,75 (m, 2 H), 3,61-3,54 (m, 1 H), 3,51-3,42 (m, 1 H), 3,40-3,31 (m, 1 H), 3,24-3,11 (m, 1 H), 2,70-2,57 (m, 1 H), 2,11-1,98 (m, 1 H), 1,83-1,69 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 600 [M+H] ⁺ .
27	(3S)-3-[[3-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,44-8,39 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,49-7,44 (m, 1 H), 7,40-7,31 (m, 3 H), 7,20-7,15 (m, 1 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,54-6,44 (m, 2 H), 6,39-6,34 (m, 1 H), 4,59 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,34 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,89-3,77 (m, 2 H), 3,62-3,53 (m, 1 H), 3,51-3,42 (m, 1 H), 3,41-3,30 (m, 1 H), 3,22-3,13 (m, 1 H), 2,69-2,55 (m, 1 H), 2,10-1,98 (m, 1 H), 1,83-1,71 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 600 [M+H] ⁺ .
28	(3R)-3-[[3-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,45-8,39 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,49-7,44 (m, 1 H), 7,40-7,31 (m, 3 H), 7,20-7,14 (m, 1 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,53-6,44 (m, 2 H), 6,39-6,35 (m, 1 H), 4,59 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,34 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,88-3,79 (m, 2 H), 3,61-3,53 (m, 1 H), 3,51-3,42 (m, 1 H), 3,39-3,31 (m, 1 H), 3,22-3,14 (m, 1 H), 2,69-2,59 (m, 1 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 600 [M+H] ⁺ .

Int.	Nombre	Estructura	Datos analíticos
29	3-[[4-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,47-8,37 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,49-7,44 (m, 1 H), 7,40-7,31 (m, 3 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,84-6,75 (m, 4 H), 4,57 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,30 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,90-3,81 (m, 2 H), 3,61-3,54 (m, 1 H), 3,51-3,42 (m, 1 H), 3,39-3,31 (m, 1 H), 3,23-3,14 (m, 1 H), 2,69-2,56 (m, 1 H), 2,10-2,00 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 622 [M+Na] ⁺ .
30	4-[[3-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,45-8,38 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,49-7,43 (m, 1 H), 7,40-7,31 (m, 3 H), 7,21-7,14 (m, 1 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,56-6,44 (m, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 4,59 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,42-4,36 (m, 1 H), 4,33 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,71-3,58 (m, 2 H), 3,38-3,25 (m, 2 H), 1,92-1,81 (m, 2 H), 1,77-1,63 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 600 [M+H] ⁺ .
31	4-[4-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,46-8,37 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,49-7,44 (m, 1 H), 7,40-7,31 (m, 3 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,87-6,82 (m, 2 H), 6,80-6,75 (m, 2 H), 4,57 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,38-4,28 (m, 3 H), 4,13 (s, 3 H), 3,73-3,63 (m, 2 H), 3,33-3,23 (m, 2 H), 1,93-1,82 (m, 2 H), 1,74-1,64 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 600 [M+H] ⁺ .
32	4-[[3-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,46-8,37 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,49-7,44 (m, 1 H), 7,41-7,30 (m, 3 H), 7,21-7,13 (m, 1 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,53-6,43 (m, 2 H), 6,39-6,34 (m, 1 H), 4,59 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,34 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,21-4,07 (m, 5 H), 3,72 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 2,80-2,64 (m, 2 H), 1,99-1,86 (m, 1 H), 1,84-1,74 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,31-1,18 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 614 [M+H] ⁺ .

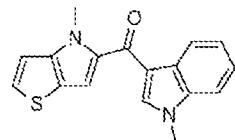
Int.	Nombre	Estructura	Datos analíticos
33	4-[[4-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,46-8,39 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,49-7,43 (m, 1 H), 7,39-7,30 (m, 3 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,83-6,74 (m, 4 H), 4,57 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,30 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,19-4,10 (m, 5 H), 3,74 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 2,79-2,68 (m, 2 H), 1,98-1,86 (m, 1 H), 1,84-1,76 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,31-1,18 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 614 [M+H] ⁺ .
34	4-[[3-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]azepano-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,49-8,35 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,51-7,42 (m, 1 H), 7,41-7,31 (m, 3 H), 7,21-7,13 (m, 1 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,54-6,43 (m, 2 H), 6,39-6,32 (m, 1 H), 4,59 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,42-4,30 (m, 3 H), 4,12 (s, 3 H), 3,63-3,22 (m, 4 H), 2,10-1,78 (m, 5 H), 1,66-1,55 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 614 [M+H] ⁺ .
35	4-[4-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]azepano-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,49-8,31 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,49-7,44 (m, 1 H), 7,40-7,31 (m, 3 H), 7,03 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,84-6,73 (m, 4 H), 4,57 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,30 (t, J=5,1 Hz, 3 H), 4,13 (s, 3 H), 3,64-3,23 (m, 4 H), 2,07-1,98 (m, 1 H), 1,97-1,81 (m, 4 H), 1,69-1,62 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 614 [M+H] ⁺ .
36	3-[[4-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,48-8,38 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,39-7,31 (m, 4 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 7,03 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,86-6,81 (m, 2 H), 4,20 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,95-3,84 (m, 2 H), Parte AB del sistema ABX: VA=3,6, VB=3,21, JAB= 11,3 Hz, JAX= 7,3 Hz, JBX= 6,8 Hz, 3,52-3,45 (m, 1 H), 3,42-3,33 (m, 1 H), 2,73-2,59 (m, 3 H), 2,28-2,19 (m, 2 H), 2,11-2,02 (m, 1 H), 1,86-1,74 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 598 [M+H] ⁺ .
37	4-[[4-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]propil]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,51-8,33 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,39-7,30 (m, 4 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,86-6,80 (m, 2 H), 4,23-4,10 (m, 7 H), 3,79 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 2,79-2,71 (m, 2 H), 2,64 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,27-2,19 (m, 2 H), 2,02-1,90 (m, 1 H), 1,87-1,78 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,31-1,20 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 612 [M+H] ⁺ .
38	4-[4-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]propil]fenoxi] piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,48-8,34 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,38-7,30 (m, 4 H), 7,11-7,05 (m, 2 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,87-6,83 (m, 2 H), 4,47-4,39 (m, 1 H), 4,20 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,75-3,66 (m, 2 H), 3,38-3,27 (m, 2 H), 2,64 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,28-2,19 (m, 2 H), 1,96-1,85 (m, 2 H), 1,79-1,67 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 598 [M+H] ⁺ .

Int.	Nombre	Estructura	Datos analíticos
39	4-[4-[3-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]propil]fenoxi]metil]azepano-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,48-8,37 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,37 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,35-7,31 (m, 3 H), 7,10-7,05 (m, 2 H), 7,03 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,85-6,79 (m, 2 H), 4,45-4,37 (m, 1 H), 4,20 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,63-3,26 (m, 4 H), 2,64 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,28-2,19 (m, 2 H), 2,11-2,02 (m, 1 H), 2,01-1,86 (m, 4 H), 1,70-1,61 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 612 [M+H] ⁺ .
40	4-[[2-[(1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]-4-[3-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]propil]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,48-8,33 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,39-7,30 (m, 4 H), 7,03 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,80 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J=2,0, 8,3 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 4,20 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 4,17-4,09 (m, 7 H), 3,80 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 3,74 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 2,81-2,69 (m, 4 H), 2,60 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,27-2,18 (m, 2 H), 2,03-1,91 (m, 2 H), 1,87-1,76 (m, 4 H), 1,47 (s, 18 H), 1,29-1,17 (m, 4 H); MS (ESI): m/z: 825 [M+H] ⁺ .
41	4-[4-[3-[3-(4-ethylthieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]propil]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,47-8,39 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,38-7,30 (m, 4 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 7,04 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,88-6,82 (m, 2 H), 4,59 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 4,48-4,39 (m, 1 H), 4,20 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,76-3,65 (m, 2 H), 3,39-3,27 (m, 2 H), 2,64 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,28-2,20 (m, 2 H), 1,96-1,86 (m, 2 H), 1,79-1,69 (m, 2 H), 1,51 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 612 [M+H] ⁺ .
42	3-[[4-[3-[3-(4-ethylthieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,52-8,32 (m, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,38-7,30 (m, 4 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 7,04 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,86-6,81 (m, 2 H), 4,59 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 4,19 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 3,97-3,84 (m, 2 H), Parte AB del sistema ABX: VA=3,6, VB=3,21, JAB= 10,9 Hz, JAX= 7,6 Hz, JBX= 6,8 Hz, 3,50-3,44 (m, 1 H), 3,41-3,33 (m, 1 H), 2,72-2,60 (m, 3 H), 2,29-2,19 (m, 2 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,86-1,73 (m, 1 H), 1,51 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 612 [M+H] ⁺ .
43	3-[[4-[3-[3-(6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,46-8,37 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,37-7,30 (m, 3 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 7,05 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,99-6,95 (m, 2 H), 6,86-6,80 (m, 2 H), 4,20 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 3,95-3,84 (m, 2 H), Parte AB del sistema ABX: VA=3,6, VB=3,21, JAB= 10,8 Hz, JAX= 7,4 Hz, JBX= 6,8 Hz, 3,53-3,44 (m, 1 H), 3,41-3,33 (m, 1 H), 2,72-2,58 (m, 3 H), 2,28-2,19 (m, 2 H), 2,13-2,02 (m, 1 H), 1,85-1,74 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 598 [M+H] ⁺ .

Int.	Nombre	Estructura	Datos analíticos
44	4-[4-[3-[3-(6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]propil]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,49-8,33 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,38-7,30 (m, 3 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 7,05 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,99-6,95 (m, 2 H), 6,88-6,83 (m, 2 H), 4,47-4,39 (m, 1 H), 4,21 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 3,76-3,65 (m, 2 H), 3,37-3,28 (m, 2 H), 2,64 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 2,27-2,19 (m, 2 H), 1,96-1,86 (m, 2 H), 1,79-1,69 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 598 [M+H] ⁺ .
45	4-[4-[3-[5-ethyl-3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]propil]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,32-8,22 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,36 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,27-7,25 (m, 1 H), 7,21-7,17 (m, 1 H), 7,10-7,05 (m, 2 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,88-6,82 (m, 2 H), 4,47-4,37 (m, 1 H), 4,18 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,75-3,67 (m, 2 H), 3,37-3,29 (m, 2 H), 2,81 (c, J=7,8 Hz, 2 H), 2,63 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,26-2,16 (m, 2 H), 1,96-1,86 (m, 2 H), 1,78-1,68 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,32 (t, J=7,8 Hz, 3 H); MS (ESI): m/z: 626 [M+H] ⁺ .
46	4-[4-[3-[5-metil-3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]propil]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,29-8,23 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,36 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,25-7,21 (m, 1 H), 7,17-7,14 (m, 1 H), 7,10-7,05 (m, 2 H), 7,02 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,88-6,82 (m, 2 H), 4,49-4,38 (m, 1 H), 4,17 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 3,75-3,66 (m, 2 H), 3,37-3,28 (m, 2 H), 2,62 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,25-2,16 (m, 2 H), 1,95-1,86 (m, 2 H), 1,79-1,68 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 612 [M+H] ⁺ .
47	4-[4-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etil]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,48 - 8,37 (m, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 1 H), 7,40 - 7,32 (m, 4 H), 6,99 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,94 - 6,90 (m, 2 H), 6,86 - 6,81 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 4,40 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,20 - 4,12 (m, 2 H), 4,08 (s, 3 H), 3,80 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,11 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,80 - 2,70 (m, 2 H), 2,05 - 1,92 (m, 1 H), 1,87 - 1,78 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,32 - 1,22 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 598 [M+H] ⁺ .
48	4-[4-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etil]fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,47 - 8,34 (m, 1 H), 7,46 - 7,39 (m, 2 H), 7,38 - 7,31 (m, 3 H), 7,00 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,95 - 6,90 (m, 2 H), 6,87 - 6,81 (m, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 4,48 - 4,31 (m, 3 H), 4,09 (s, 3 H), 3,76 - 3,66 (m, 2 H), 3,36 - 3,24 (m, 2 H), 3,12 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 1,97 - 1,85 (m, 2 H), 1,81 - 1,68 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ESI): m/z: 584 [M+H] ⁺ .

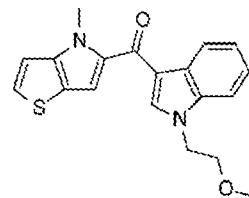
Int.	Nombre	Estructura	Datos analíticos
49	4-[2-[4-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonil)indol-1-il]etil]fenoxi]etil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,49 - 8,34 (m, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 1 H), 7,40 - 7,31 (m, 4 H), 6,99 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,95 - 6,90 (m, 2 H), 6,86 - 6,81 (m, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 4,41 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,12 - 4,04 (m, 5 H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,11 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,74 - 2,62 (m, 2 H), 1,80 - 1,65 (m, 5 H), 1,46 (s, 9 H), 1,23 - 1,10 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 612 [M+H] ⁺ .

Compuesto 7: (1-Metilindol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona



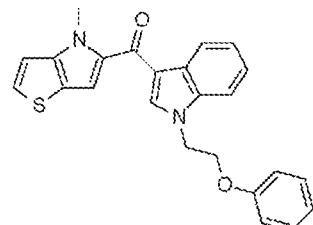
Se añadieron 0,016 g (0,057 mmoles) de 1H-indol-3-il-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona (Compuesto 1) a una disolución de 0,0027 g (0,068 mmoles) de NaH en 1 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadieron 0,0043 ml (0,068 mmoles) de yoduro de metilo y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y a continuación se repartió entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetona hexano/acetona, 85:15, v/v) proporcionando 9 mg (rendimiento: 54 %) de (1-metilindol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,48-8,36 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,44-7,31 (m, 4 H), 7,05-6,98 (m, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H); MS (ESI): m/z: 295 [M+H]⁺.

15 **Compuesto 8: [1-(2-Metoxietil)indol-3-il]-[4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il]metanona**



20 Se prepararon 0,029 g de [1-(2-metoxietil)indol-3-il]-[4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il]metanona a partir de 0,034 g (0,12 mmoles) de 1H-indol-3-il-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona (Compuesto 1) y 0,058 g (0,17 mmoles, 0,016 ml) de 1-bromo-2-metoxietano (Sigma-Aldrich, Cat. n.º 238155) según el procedimiento descrito para el Compuesto 7 (rendimiento: 71 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,49-8,37 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,44-7,39 (m, 1 H), 7,38-7,30 (m, 3 H), 7,05-6,98 (m, 2 H), 4,37 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,76 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 3,34 (s, 3 H); MS (ESI): m/z: 339 [M+H]⁺.

25 **Compuesto 9: (4-Metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-(2-fenoxietil)indol-3-il]metanona**

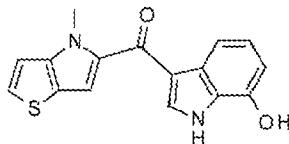


30 Se prepararon 0,031 g de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-(2-fenoxietil)indol-3-il]metanona a partir de 0,034 g (0,12 mmoles) de 1H-indol-3-il-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona (Compuesto 1) y 0,030 g (0,14 mmoles) de 2-bromoetoxibenceno (Sigma-Aldrich, Cat. n.º B75506-25G) según el procedimiento descrito para el Compuesto 7 (rendimiento: 64 %). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,31-8,17 (m, 2 H), 7,76-7,67 (m, 1 H), 7,60 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,36-

7,20 (m, 5 H), 7,12 (s, 1 H), 6,96-6,85 (m, 3 H), 4,71 (t, $J=5,1$ Hz, 2 H), 4,38 (t, $J=5,1$ Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H); MS (ESI): m/z: 401 [M+H]⁺.

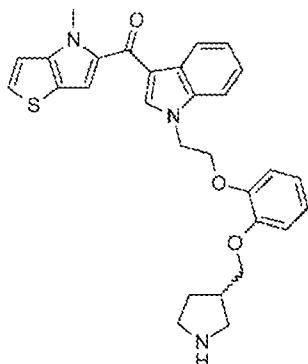
Compuesto 10: (7-Hidroxi-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona

5



Se añadieron 0,396 ml de una disolución 1 M de TBAF en THF a TA a una disolución de 0,158 g (0,380 mmoles) de [7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1H-indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona en 3 ml de THF seco y se agitó durante 15 min. A continuación, el disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetona, 0 % a 30 % de acetona (en volumen)) proporcionando 98 mg (rendimiento: 86 %) de (7-hidroxi-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona como un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,91 (s a, 1 H), 9,86 (s a, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,70-7,63 (m, 1 H), 7,56 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,02-6,93 (m, 1 H), 6,68-6,58 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H); MS (ESI): m/z: 297 [M+H]⁺.

Compuesto 11: Clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona



20

Se añadió 0,21 ml de HCl 4 M en dioxano a una disolución de 0,050 g (0,083 mmoles) de 3-[2-[2-[3-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-carbonyl)indol-1-il]etoxi]fenoxi]metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 23) disuelto en 1,0 ml de dioxano y 0,2 ml de MeOH. La mezcla se agitó a TA durante 6 h, a continuación el disolvente se retiró, el residuo se recogió en primer lugar en MeOH y se concentró, y a continuación en Et₂O. Despues de la concentración adicional, el sólido se trituró con Et₂O/MeOH y se secó proporcionando 0,042 g de clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona (rendimiento: 87 %) como un polvo parduzco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,75 (s a, 2 H), 8,30-8,16 (m, 2 H), 7,74-7,66 (m, 1 H), 7,60 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,38-7,21 (m, 3 H), 7,13 (s, 1 H), 7,02-6,83 (m, 4 H), 4,71 (t, $J=4,9$ Hz, 2 H), 4,39 (t, $J=4,9$ Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,81-3,70 (m, 2 H), 3,21-3,03 (m, 2 H), 3,02-2,90 (m, 1 H), 2,88-2,76 (m, 1 H), 2,46-2,33 (m, 1 H), 1,87-1,75 (m, 1 H), 1,59-1,43 (m, 1 H); MS (ESI): m/z: 500 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se obtuvieron a partir de los compuestos intermedios de Boc correspondientes según el Compuesto **11** descrito en el procedimiento.

35

En el caso del Compuesto **26**, el compuesto se purificó por HPLC preparativa proporcionando el producto como la sal de trifluoroacetato. La disolución se trató con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y a continuación se obtuvo el producto por extracción con CH₂Cl₂, secando sobre Na₂SO₄ y retirando el disolvente a vacío. Los Compuestos **29** y **30** se obtuvieron como bases libres después de la filtración sobre un cartucho SPE de bicarbonato (200 mg) y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃).

N.º	Nombre	Estructura	Datos analíticos
12	(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(pirrolidin-3-il)metoxi]fenoxi]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,84 (s a, 2 H), 8,28-8,19 (m, 2 H), 7,75-7,68 (m, 1 H), 7,60 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,35-7,22 (m, 3 H), 7,19-7,13 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,54-6,48 (m, 2 H), 6,44-6,39 (m, 1 H), 4,70 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,38 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,94-3,82 (m, 2 H), 3,30-3,27 (m, 1 H), 3,26-3,18 (m, 1 H), 3,17-3,10 (m, 1 H), 2,99-2,91 (m, 1 H), 2,71-2,60 (m, 1 H), 2,09-1,99 (m, 1 H), 1,74-1,64 (m, 1 H); MS (ESI): m/z: 500 [M+H] ⁺ .
13	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-[(3S)-pirrolidin-3-il]metoxi]fenoxi]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,78 (s a, 2 H), 8,28-8,15 (m, 2 H), 7,75-7,67 (m, 1 H), 7,60 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,35-7,22 (m, 3 H), 7,19-7,13 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,54-6,47 (m, 2 H), 6,44-6,38 (m, 1 H), 4,69 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,37 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,95-3,81 (m, 2 H), 3,30-3,26 (m, 1 H), 3,25-3,18 (m, 1 H), 3,17-3,10 (m, 1 H), 2,99-2,89 (m, 1 H), 2,71-2,60 (m, 1 H), 2,09-1,99 (m, 1 H), 1,75-1,63 (m, 1 H); MS (ESI): m/z: 500 [M+H] ⁺ .
14	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-[(3R)-pirrolidin-3-il]metoxi]fenoxi]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,81 (s a, 2 H), 8,28-8,19 (m, 2 H), 7,74-7,68 (m, 1 H), 7,60 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,35-7,21 (m, 3 H), 7,19-7,12 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,55-6,46 (m, 2 H), 6,44-6,37 (m, 1 H), 4,70 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,37 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,95-3,81 (m, 2 H), 3,30-3,27 (m, 1 H), 3,25-3,19 (m, 1 H), 3,17-3,09 (m, 1 H), 2,98-2,89 (m, 1 H), 2,71-2,61 (m, 1 H), 2,10-1,97 (m, 1 H), 1,76-1,63 (m, 1 H); MS (ESI): m/z: 500 [M+H] ⁺ .
15	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(pirrolidin-3-il)metoxi]fenoxi]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ (ppm): 8,29-8,11 (m, 2 H), 7,74-7,66 (m, 1 H), 7,59 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,34-7,21 (m, 3 H), 7,10 (s, 1 H), 6,88-6,77 (m, 4 H), 4,67 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,29 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,93-3,78 (m, 2 H), 3,33-3,27 (m, 1 H), 3,26-3,18 (m, 1 H), 3,17-3,09 (m, 1 H), 3,02-2,90 (m, 1 H), 2,72-2,59 (m, 1 H), 2,13-1,99 (m, 1 H), 1,77-1,62 (m, 1 H); MS (ESI): m/z: 500 [M+H] ⁺ .

N.º	Nombre	Estructura	Datos analíticos
16	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(4-piperidiloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,48 (s a, 2 H), 8,27-8,21 (m, 2 H), 7,73-7,69 (m, 1 H), 7,60 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,35-7,23 (m, 3 H), 7,19-7,13 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,59-6,48 (m, 2 H), 6,47-6,42 (m, 1 H), 4,70 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,59-4,49 (m, 1 H), 4,38 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,22-3,11 (m, 2 H), 3,07-2,93 (m, 2 H), 2,05-1,95 (m, 2 H), 1,78-1,67 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 500 [M+H] ⁺ .
17	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidiloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,42 (s a, 2 H), 8,26-8,21 (m, 2 H), 7,74-7,67 (m, 1 H), 7,60 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,35-7,21 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 6,92-6,85 (m, 2 H), 6,84-6,78 (m, 2 H), 4,67 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,48-4,40 (m, 1 H), 4,32 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,23-3,14 (m, 2 H), 3,06-2,94 (m, 2 H), 2,03-1,94 (m, 2 H), 1,77-1,67 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 500 [M+H] ⁺ .
18	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(4-piperidilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,58 (s a, 1 H), 8,34-8,15 (m, 3 H), 7,75-7,68 (m, 1 H), 7,60 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,35-7,21 (m, J=5,4 Hz, 3 H), 7,18-7,11 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,51-6,45 (m, 2 H), 6,40-6,33 (m, 1 H), 4,69 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,38 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,74 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 3,30-3,22 (m, 2 H), 2,93-2,79 (m, 2 H), 2,04-1,93 (m, 1 H), 1,89-1,80 (m, 2 H), 1,46-1,33 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 514 [M+H] ⁺ .
19	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,39 (s a, 2 H), 8,26-8,22 (m, 2 H), 7,73-7,67 (m, 1 H), 7,60 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,36-7,21 (m, 3 H), 7,11 (s, 1 H), 6,86-6,76 (m, 4 H), 4,68 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,32 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,75 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 3,30-3,22 (m, 2 H), 2,93-2,77 (m, 2 H), 2,05-1,92 (m, 1 H), 1,89-1,80 (m, 2 H), 1,48-1,35 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 514 [M+H] ⁺ .
20	clorhidrato de [1-[2-[3-(azepan-4-iloxy)fenoxi]etil]indol-3-il]-[4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,55 (s a, 2 H), 8,31-8,13 (m, 2 H), 7,74-7,68 (m, 1 H), 7,59 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,35-7,22 (m, 3 H), 7,18-7,11 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,54-6,46 (m, 2 H), 6,42-6,36 (m, 1 H), 4,69 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,63-4,54 (m, 1 H), 4,37 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,21-2,98 (m, 4 H), 2,12-1,58 (m, 6 H); MS (ESI): m/z: 514 [M+H] ⁺ .

N.º	Nombre	Estructura	Datos analíticos
21	clorhidrato de [1-[2-[4-(azepan-4-oxi)fenoxi]etil]indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,59 (s a, 2 H), 8,29-8,19 (m, 2 H), 7,75-7,68 (m, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> =5,4 Hz, 1 H), 7,35-7,21 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 6,88-6,71 (m, 4 H), 4,68 (t, <i>J</i> =5,1 Hz, 2 H), 4,54-4,47 (m, 1 H), 4,32 (t, <i>J</i> =5,1 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,22-2,99 (m, 4 H), 2,12-1,57 (m, 6 H); MS (ESI): m/z: 514 [M+H] ⁺ .
22	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,80 (s a, 2 H), 8,28-8,24 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,61-7,55 (m, 2 H), 7,32-7,22 (m, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,14-7,09 (m, 2 H), 6,87-6,81 (m, 2 H), 4,31 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), Parte AB del sistema ABX: VA=3,96, VB=3,9, JAB= 9,4 Hz, JAX= 6,1 Hz, JBX= 7,4 Hz, 3,36-3,34 (m, 1 H), 3,28-3,21 (m, 1 H), 3,19-3,11 (m, 1 H), 3,02-2,95 (m, 1 H), 2,73-2,65 (m, 1 H), 2,55 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 2,14-2,03 (m, 3 H), 1,77-1,67 (m, 1 H); MS (ESI): m/z: 498 [M+H] ⁺ .
23	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,64 (s a, 1 H), 8,37-8,24 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 7,61-7,55 (m, 2 H), 7,32-7,21 (m, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,13-7,07 (m, 2 H), 6,86-6,77 (m, 2 H), 4,31 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,80 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 2 H), 3,29-3,24 (m, 2 H), 2,95-2,80 (m, 2 H), 2,55 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 2,14-2,06 (m, 2 H), 2,06-1,96 (m, 1 H), 1,92-1,84 (m, 2 H), 1,50-1,38 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 512 [M+H] ⁺ .
24	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,57 (s a, 2 H), 8,28-8,24 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,61-7,55 (m, 2 H), 7,32-7,21 (m, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,14-7,08 (m, 2 H), 6,91-6,84 (m, 2 H), 4,61-4,51 (m, 1 H), 4,32 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,25-3,15 (m, 2 H), 3,09-2,98 (m, 2 H), 2,56 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 2,16-1,98 (m, 4 H), 1,83-1,69 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 498 [M+H] ⁺ .
25	clorhidrato de [1-[3-[4-(azepan-4-oxi)fenil]propil]indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,68 (s a, 2 H), 8,28-8,23 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,61-7,54 (m, 2 H), 7,31-7,21 (m, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,13-7,07 (m, 2 H), 6,86-6,80 (m, 2 H), 4,67-4,55 (m, 1 H), 4,32 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,25-3,00 (m, 4 H), 2,55 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 2,16-2,05 (m, 3 H), 2,03-1,93 (m, 2 H), 1,91-1,76 (m, 2 H), 1,75-1,63 (m, 1 H); MS (ESI): m/z: 512 [M+H] ⁺ .

N.º	Nombre	Estructura	Datos analíticos
26	[1-[3-[3,4-bis(4-piperidyl)metoxi]fenil]propil]indol-3-il]-4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆ + DCl 1N) δ (ppm): 8,24-8,16 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,59-7,48 (m, 2 H), 7,33-7,17 (m, 3 H), 7,08 (s, 1 H), 6,85-6,76 (m, 1 H), 6,71-6,61 (m, 2 H), 4,27 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,73 (d, J=6,3 Hz, 2 H), 3,66 (d, J=6,3 Hz, 2 H), 3,29-3,19 (m, 4 H), 2,90-2,77 (m, 4 H), 2,48-2,42 (m, 2 H), 2,14-2,03 (m, 2 H), 2,01-1,78 (m, 6 H), 1,51-1,36 (m, 4 H); MS (ESI): m/z: 625 [M+H] ⁺ .
27	clorhidrato de (4-etylteno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,61 (s a, 2 H), 8,28-8,23 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,62-7,53 (m, 2 H), 7,32-7,20 (m, 3 H), 7,16 (s, 1 H), 7,14-7,08 (m, 2 H), 6,91-6,84 (m, 2 H), 4,61-4,45 (m, 3 H), 4,31 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 3,26-3,13 (m, 2 H), 3,09-2,96 (m, 2 H), 2,56 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,17-1,97 (m, 4 H), 1,83-1,70 (m, 2 H), 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3 H); MS (ESI): m/z: 512 [M+H] ⁺ .
28	clorhidrato de (4-etylteno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-il)metoxi]fenil]propil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ (ppm): 8,31-8,22 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,60-7,51 (m, 2 H), 7,33-7,19 (m, 3 H), 7,15 (s, 1 H), 7,13-7,08 (m, 2 H), 6,86-6,81 (m, 2 H), 4,50 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 4,30 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,99-3,85 (m, 2 H), Parte AB del sistema ABX: VA=3,33, VB=2,98, JAB=11,8 Hz, JAX= 8,3 Hz, JBX= 7,3 Hz, 3,27-3,21 (m, 1 H), 3,19-3,11 (m, 1 H), 2,73-2,65 (m, 1 H), 2,55 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 2,15-2,01 (m, 3 H), 1,79-1,67 (m, 1 H), 1,34 (t, J=7,3 Hz, 3 H); MS (ESI): m/z: 512 [M+H] ⁺ .
29	(6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-il)metoxi]fenil]propil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,50-8,31 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,39-7,30 (m, 3 H), 7,11-7,02 (m, 3 H), 6,99-6,92 (m, 2 H), 6,86-6,81 (m, 2 H), 4,20 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 3,97-3,80 (m, 2 H), Parte AB del sistema ABX: VA=3,92, VB=3,86, JAB=9,1 Hz, JAX= 5,8 Hz, JBX= 7,4 Hz, Parte AB del sistema ABX: VA=3,25, VB=2,94, JAB= 11,4 Hz, JAX= 7,9 Hz, JBX= 6,1 Hz, 3,19-3,12 (m, 1 H), 3,09-3,01 (m, 1 H), 2,67-2,61 (m, 3 H), 2,27-2,17 (m, 2 H), 2,11-2,01 (m, 1 H), 1,75-1,60 (m, 1 H); MS (ESI): m/z: 498 [M+H] ⁺ .
30	(6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,48-8,36 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,38-7,30 (m, 3 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 7,05 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 6,99-6,95 (m, 2 H), 6,87-6,82 (m, 2 H), 4,45-4,35 (m, 1 H), 4,20 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 3,25-3,15 (m, 2 H), 2,91-2,80 (m, 2 H), 2,64 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,29-2,18 (m, 2 H), 2,12-2,02 (m, 2 H), 1,84-1,71 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 498 [M+H] ⁺ .

N.º	Nombre	Estructura	Datos analíticos
31	clorhidrato de [5-etil-1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,58 (s a, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 8,12-8,08 (m, 1 H), 7,58 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,50-7,44 (m, 1 H), 7,28 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,18-7,08 (m, 4 H), 6,91-6,83 (m, 2 H), 4,61-4,52 (m, 1 H), 4,29 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,26-3,15 (m, 2 H), 3,10-2,99 (m, 2 H), 2,73 (c, J=7,8 Hz, 2 H), 2,55 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,14-1,98 (m, 4 H), 1,83-1,72 (m, 2 H), 1,24 (t, J=7,8 Hz, 3 H); MS (ESI): m/z: 526 [M+H] ⁺ .
32	clorhidrato de [5-metil-1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,51 (s a, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,09-8,05 (m, 1 H), 7,58 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,47-7,42 (m, 1 H), 7,28 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,13-7,07 (m, 3 H), 6,91-6,84 (m, 2 H), 4,59-4,52 (m, 1 H), 4,28 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,26-3,16 (m, 2 H), 3,10-2,99 (m, 2 H), 2,55 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,14-1,97 (m, 4 H), 1,82-1,71 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 512 [M+H] ⁺ .
33	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidilmetoxi)fenil]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,38 (s a, 2 H), 8,25 - 8,19 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,70 - 7,64 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,33 - 7,19 (m, 3 H), 7,09 - 7,04 (m, 2 H), 6,88 - 6,80 (m, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 4,51 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,81 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,29 - 3,21 (m, 2 H), 3,06 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,94 - 2,80 (m, 2 H), 2,09 - 1,95 (m, 1 H), 1,92 - 1,83 (m, 2 H), 1,51 - 1,36 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 498 [M+H] ⁺ .
34	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidiloxi)fenil]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,51 (s a, 2 H), 8,27 - 8,14 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,68 - 7,62 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,31 - 7,20 (m, 3 H), 7,11 - 7,03 (m, 2 H), 6,93 - 6,86 (m, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 4,61 - 4,45 (m, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 3,24 - 3,13 (m, 2 H), 3,09 - 2,92 (m, 4 H), 2,11 - 1,97 (m, 2 H), 1,81 - 1,70 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 484 [M+H] ⁺ .
35	clorhidrato de (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-[2-(4-piperidil)etoxi]fenil]etil]indol-3-il]metanona		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,49 - 8,15 (m, 3 H), 7,85 (s, 1 H), 7,69 - 7,64 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,34 - 7,18 (m, 3 H), 7,08 - 7,01 (m, 2 H), 6,87 - 6,79 (m, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 4,50 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,03 - 3,88 (m, 5 H), 3,24 - 3,14 (m, 2 H), 3,06 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,86 - 2,74 (m, 2 H), 1,87 - 1,59 (m, 5 H), 1,37 - 1,22 (m, 2 H); MS (ESI): m/z: 512 [M+H] ⁺ .

EJEMPLO 2. ENSAYO BIOLÓGICO**2.1 Ensayo de inhibición enzimática de KDM1A (LSD1)**

5 Se determinó la actividad inhibidora de KDM1A usando un ensayo de TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo, tecnología Lance® Ultra Demethylase (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE. UU.)), que comprende un colorante donante de quelato de europio (TRF0404, Perkin Elmer, Waltham, MA, EE. UU.) junto con *ULight*™ (TR0102, Perkin Elmer, Waltham, MA, EE. UU.), un colorante acceptor de peso molecular pequeño con una emisión fluorescente desplazada al rojo y un péptido monometilado biotinilado derivado de la histona H3 de 21 aminoácidos (H3K4me) [Lys(Me1)4]-Histona H3 (1-21)-GGK(biotina), (64355, Anaspec, Fremont, CA, EE. UU.) como sustrato. La intensidad de la emisión de luz es proporcional al nivel de producto de reacción biotinilado. El complejo de proteína KDM1A/CoREST recombinante humana se produjo en *E. coli* como proteínas separadas y se copurificó como se describe previamente (Forneris, F. et al. Trends Biochem. Sci. 2008, 33, 181-189) (Forneris, F. et al. J. Biol. Chem. 2007, 282, 20070-20074).

10 20 **Condiciones del ensayo de desmetilasa:** Se añadieron proteína KDM1A/CoREST 0,25 nM y compuesto en 100 % de DMSO en un volumen final de 48 µl de tampón de ensayo (Tris HCl 50 mM pH 8,8, NaCl 50 mM, DTT 1 mM, Tween-20 0,01 % (en volumen)) a cada pocillo de una placa blanca de fondo plano de media área de 96 pocillos (3693 Costar, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.).

25 La reacción de desmetilasa se inició mediante la adición de histona H3K4 monometilada 50 nM. Después de 20 min a TA se añadió tranilcipromina 300 µM (P8511-1G, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO 63103) para detener la reacción.

30 35 **Condiciones de la etapa de detección:** 10 µl de la mezcla de ensayo se transfirieron desde la placa original a una placa blanca de 384 pocillos (6007290 OptiPlate™, Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.) y 10 µl de la mezcla de detección que contenía anticuerpo Eu 2 nM y U-Light-Streptavidin 10 nM en 1X Tampón de Detección Lance (TRF0404, TR0102, CR97100, Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.). La mezcla resultante se incubó en la oscuridad durante 1 h a TA. A continuación, se leyó la señal de TR-FRET por un fluorímetro (Infinite® F200, Tecan, Männedorf, Suiza) (excitación 320 nm, emisión 665 nm y 620 nm, tiempo de retardo 50 µs, tiempo de ventana 100 µs).

40 **Determinación de IC_{50}** Las concentraciones de inhibidor variaron de 0,025 y 500 µM (diluciones en serie 1:3). La IC_{50} se calculó utilizando el software GraphPad.

45 50 Los Compuestos **1-2, 5-6 y 8** presentan valores de IC_{50} inferiores a 50 µM, el Compuesto **11** presenta un valor de IC_{50} inferior a 5 µM y los Compuestos **12-30** presentan valores de IC_{50} inferiores a 0,5 µM.

2.2 Crecimiento celular

55 60 CellTiter-Flor® (Promega) es un ensayo de fluorescencia de adición de un solo reactivo no lítico que mide el número relativo de células vivas en una población de cultivo después de la manipulación experimental. El ensayo de viabilidad celular CellTiter-Fluor™ mide la actividad de proteasa constitutiva y conservada en células vivas y, por lo tanto, actúa como un marcador de la viabilidad celular.

65 70 Células MV4-11 de leucemia humana, (obtenidas de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, **ACC 102**) o células NB4 (obtenidas de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) en crecimiento exponencial, se incubaron durante 48 h con diferentes concentraciones de los inhibidores. Después de 48 h se añadió un volumen de Reactivo CellTiter-Fluor® igual a una quinta parte del volumen del medio de cultivo celular. El contenido se mezcló y se incuba durante al menos 90 min a 37 °C grados para obtener una señal estable. La fluorescencia se registró utilizando una longitud de onda de excitación de 360 nm y una emisión a 535 nm. La IC_{50} se calculó utilizando el software GraphPad. Los Compuestos **11** y **13-19** presentan valores de IC_{50} inferiores a 10 µM contra células de leucemia humana MV4-11, los Compuestos **11** y **13-24** valores de IC_{50} inferiores a 10 µM contra células NB4 de leucemia humana.

55 56 2.3 Ensayo acoplado bioluminiscente para monoamino oxidadas (ensayo MAO-Glo)

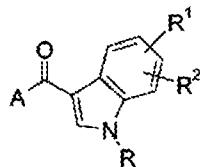
60 65 Se utilizó el ensayo MAO Glo de Promega (cat. V1402, Promega, Madison, WI) para medir el efecto de inhibidores de la actividad MAO A y MAO B. MAO A y MAO B recombinantes humanas se expresaron en *Pichia pastoris* y se purificaron como se publicó (Binda C. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 9750-9755). El ensayo se realizó a TA en 50 µl (25 µl de disolución de reacción + 25 µl de reactivo de detección) en placas blancas de 96 pocillos de media área (cat. 3693, Corning, Corning, NY). La luminiscencia se midió después de 20 min de incubación en la oscuridad utilizando un lector de microplacas (Infinite F200, Tecan Group, Suiza) con un tiempo de integración de 0,25 s por pocillo. MAO A 50 nM o MAO B 125 nM se incubaron con cinco concentraciones diferentes de inhibidor (de 0,004 µM a 100 µM) durante 15 min a TA en tampón Promega MAO o tampón Promega MAO B (kit de ensayo MAO Glo, número de catálogo V1402, Promega, Madison, WI). Después de 30 min de incubación, la reacción se detuvo con el reactivo

de detección de Promega. Todos los compuestos se testaron dos veces y los valores de IC_{50} se calcularon utilizando GraphPad Prism versión 4.0 (GraphPad Software, San Diego, CA).

5 Los Compuestos **13-14** y **17-18** fueron al menos 10 veces más activos contra KDM1A (LSD1) en comparación con tanto MAO A como MAO B

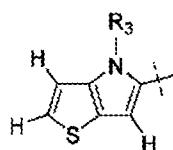
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 (I)

en donde
A es



10 R es hidrógeno o L^1-R^5 ;
 R^1, R^2 son independientemente hidrógeno, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo;
 R_3 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
15 L^1 es un enlace, $-(CH_2)_j-Y-$ o $-(CH_2)_k-$;
j es un número entero desde 2 hasta 6;
k es un número entero desde 1 hasta 6;
Y es oxígeno;
20 R^5 es alquilo C₁-C₄ o arilo, en donde el arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes elegidos de halógeno, alquilo C₁-C₆ o L^2-R^6 ;
 L^2 es $-(CH_2)_m$ o $-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$;
 R^6 es heterociclico, en donde el heterociclico se sustituye opcionalmente con alquilo C₁-C₆;
m, n, p son, independientemente, cero o un número entero desde 1 hasta 6;
W es oxígeno, NH o CH₂;
25 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_3 es metilo o etilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde

30 R es hidrógeno o L^1-R^5 ;
 R^1, R^2 son independientemente hidrógeno, OH o alquilo C₁-C₄;
 R_3 es metilo o metoxi;
 L^1 es un enlace, $-(CH_2)_2-Y-$ o $-(CH_2)_k-$;
k es un número entero desde 1 hasta 4;
35 Y es oxígeno;
 R^5 es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituidos con uno o dos sustituyentes elegidos de L^2-R^6 ;
 L^2 es $-W-(CH_2)_p-$;
 R^6 es heterociclico, en donde el heterociclico se sustituye opcionalmente con alquilo C₁-C₆;
p es cero o 1;
40 W es oxígeno;
o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde

45 R es hidrógeno o L^1-R^5 ;
 R^1, R^2 son independientemente H o metilo;
 R_3 es metilo o metoxi;
 L^1 es $-(CH_2)_j-Y-$ o $-(CH_2)_k-$;
j es 2;
k es 3;
50 Y es oxígeno;
 R^5 es metilo o fenilo sustituidos con uno o dos sustituyentes elegidos de L^2-R^6 ;
 L^2 es $-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$;
n es 0;
p es 0 o 1;

W es oxígeno;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
opcionalmente en donde:

R es L¹-R⁵;

5 R¹, R² son hidrógeno;

R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos de L²-R⁶;
más opcionalmente en donde

R₃ es metilo;

L¹ es -(CH₂)_j-Y-

10 R⁵ es fenilo sustituido con un sustituyente L²-R⁶;

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R⁶ es piperidinilo o pirrolidinilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

15 1H-indol-3-il-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

(5-metil-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

(5-etil-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

(5-bromo-1H-indol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

(4-etylteno[3,2-b]pirrol-5-il)-(1H-indol-3-il)metanona;

20 (1-metilindol-3-il)-(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)metanona;

[1-(2-metoxietil)indol-3-il]-[4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il]metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-(2-fenoxietil)indol-3-il]metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;

25 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-[(3S)-pirrolidin-3-il]metoxi]fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-[(3R)-pirrolidin-3-il]metoxi]fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(4-piperidiloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidiloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;

30 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[3-(4-piperidilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[2-[4-(4-piperidilmetoxi)fenoxi]etil]indol-3-il]metanona;

[1-[2-[3-(azepan-4-iloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]-[4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il]metanona;

[1-[2-[4-(azepan-4-iloxi)fenoxi]etil]indol-3-il]-[4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il]metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;

35 (4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;

(4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;

[1-[3-[4-(azepan-4-iloxi)fenil]propil]indol-3-il]-[4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il]metanona;

[1-[3-[3,4-bis(4-piperidilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]-[4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il]metanona;

(4-etylteno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;

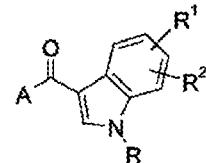
40 (4-etylteno[3,2-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona;

[5-etil-1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]-[4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il]metanona; y

[5-metil-1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]-[4-metiltieno[3,2-b]pirrol-5-il]metanona;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

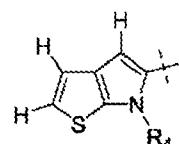
45 7. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

50 A es



R es L¹-R⁵;

5 R^1, R^2 son hidrógeno;

R_4 es metilo o metoxi;

L^1 es $-(CH_2)_j-Y-$ o $-(CH_2)_k-$,

j es 2;

5 k es 3;

Y es oxígeno;

R^5 es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos de L^2-R^6 ;

L^2 es $-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$;

10 R^6 es heterociclico, en donde el heterociclo se sustituye opcionalmente con alquilo C₁-C₆;

n es 0;

p es 0 o 1;

W es oxígeno;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde dicho compuesto es:

(6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona; o

(6-metiltieno[2,3-b]pirrol-5-il)-[1-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]propil]indol-3-il]metanona.

20 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 junto con un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 opcionalmente en donde la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores de los receptores retinoides, agentes antiproliferativos/ antineoplásicos, agentes citostáticos, agentes que inhiben la invasión de células cancerosas, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes antiangiogénicos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores del proteasoma, inhibidores de HSP90, inhibidores selectivos de la COX-2 o un agente quimioterapéutico.

30 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9 en forma de comprimidos, cápsulas, preparados orales, polvos, gránulos, píldoras, líquido inyectable o infusible, disoluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, pastas o dispositivos de administración transdérmica.

35 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso como un medicamento.

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en:

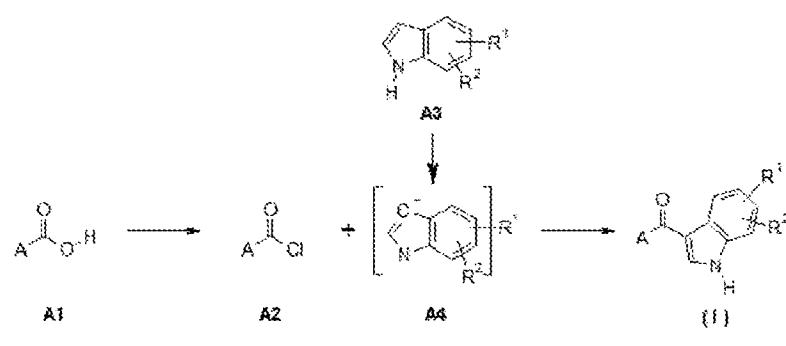
35 (a) un método de tratamiento y/o prevención del cáncer, enfermedades infecciosas o una enfermedad **caracterizada por** aberración del metabolismo de la energía celular, tal como la obesidad;

(b) un método de tratamiento y/o prevención de leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular o glioblastomas; o

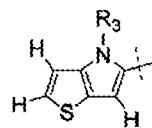
(c) un método de tratamiento y/o prevención de leucemia mieloide aguda.

40 13. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, en donde el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores de los receptores retinoides, agentes antiproliferativos/ antineoplásicos, agentes citostáticos, agentes que inhiben la invasión de células cancerosas, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes antiangiogénicos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores del proteasoma, inhibidores de HSP90, inhibidores selectivos de la COX-2 o un agente quimioterapéutico.

45 14. Un proceso de obtención de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R es hidrógeno, comprendiendo el proceso la preparación del cloruro de acilo de fórmula A2 haciendo reaccionar el ácido carboxílico de fórmula A1 con cloruro de tionilo, y la preparación del anión indol A4 haciendo reaccionar el indol A3 con bromuro de metilmagnesio, y la condensación del cloruro de acilo de fórmula A2 con el anión indol A4 para obtener un compuesto de fórmula (I), como se representa a continuación:



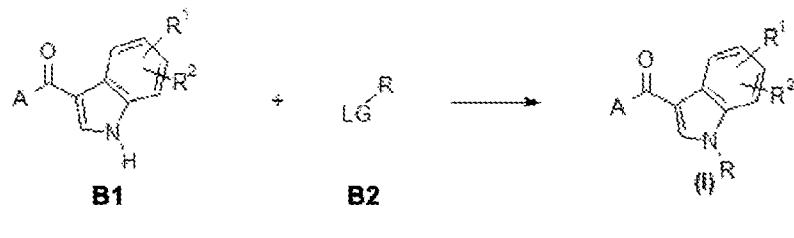
A es



5

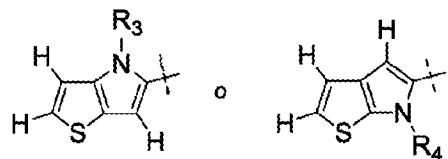
en donde A, R¹, R² y R₃ son como se definen en la reivindicación 1.

15. Un proceso de obtención de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 7, en donde R es L¹-R⁵, comprendiendo el proceso la reacción de un compuesto de fórmula B1 con un compuesto de fórmula B2 en presencia de una base, como se representa a continuación:



A es

15



en donde R es L¹-R⁵ y A, R¹, R², R₃, R₄, L¹ y R⁵ son como se definen en la reivindicación 1 o la reivindicación 7, y LG es un grupo saliente; opcionalmente en donde LG es bromo.