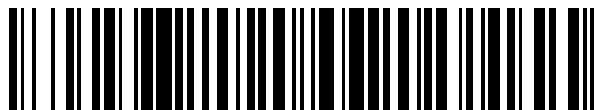


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 618 812**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/08	(2006.01)	A61P 9/04	(2006.01)
C07D 209/10	(2006.01)	A61P 9/06	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)		
C07D 405/06	(2006.01)		
C07D 413/06	(2006.01)		
A61K 31/404	(2006.01)		
A61K 31/416	(2006.01)		
A61P 3/00	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2012 PCT/CN2012/070597**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012 WO2012097744**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2012 E 12736795 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2665707**

(54) Título: **Antagonistas del receptor mineralocorticoide**

(30) Prioridad:

20.01.2011 US 201161434543 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2017

(73) Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
07065-0907 Rahway, New Jersey, US

(72) Inventor/es:

CRESPO, ALEJANDRO; LAN, PING;
MAL, RUDRAJIT; OGAWA, ANTHONY;
SHEN, HONG; SINCLAIR, PETER J.;
SUN, ZHONGXIANG; BUNTE, ELLEN K. VANDER;
WU, ZHICAI; LIU, KUN;
DEVITA, ROBERT J.; SHEN, DONG-MING;
SHU, MIN; TAN, JOHN QIANG;
QI, CHANGHE; WANG, YUGUANG y
BERESIS, RICHARD

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 618 812 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

Antagonistas del receptor mineralocorticoide

5 **Antecedentes de la invención**

El receptor mineralocorticoide (MR) es un receptor de hormonas nucleares que se activa por aldosterona y regula la expresión de varios genes implicados en la homeostasis de los electrolitos y las enfermedades cardiovasculares. Los niveles aumentados de aldosterona en circulación aumentan la presión sanguínea a través de sus efectos en la natriuresis, con efectos potencialmente adicionales en el cerebro, en el corazón y en la vasculatura. Además, se ha asociado el hiperaldosteronismo con muchos procesos fisiopatológicos que dan como resultado enfermedades renales y cardiovasculares. Aunque el hiperparatiroidismo está normalmente causado por adenomas productores de aldosterona, los pacientes con hipertensión resistente padecen frecuentemente niveles elevados de aldosterona, a menudo denominados como "rebote de aldosterona" como resultado de aumentos de potasio en suero o de actividad de AT1R residual. El hiperaldosteronismo y el rebote de aldosterona dan como resultado normalmente un aumento de la actividad del MR y se ha demostrado que los antagonistas del MR son eficaces como agentes antihipertensivos y también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y el hiperaldosteronismo primario.

Además, en los tejidos viscerales, tales como el riñón y el intestino, el MR regula la retención de sodio, la excreción de potasio y el equilibrio hídrico en respuesta a la aldosterona. La expresión del MR en el cerebro también parece desempeñar un papel en el control de la excitabilidad neuronal, en la regulación de la retroalimentación negativa del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, y en los aspectos cognitivos del comportamiento (Castren et al., *J. of Neuroendocrinology*, 3, 461-66 (1993)).

La eplerenona y la espironolactona son dos antagonistas del MR que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, en particular, en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca (RALES Investigators (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341(10):709-717; Pitt B, et al., EPHESUS investigator (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.*, 348(14):1309-1321; Funder JW., (2010) Eplerenone in chronic renal disease: the EVALUATE trial, *Hypertens. Res.*, 33(6):539-40.) Además, muchos estudios han demostrado que el tratamiento con espironolactona o eplerenona disminuye significativamente la presión arterial sistólica en pacientes con obesidad leve-moderada, sistólicos, con PHA y con hipertensión resistente (Calhoun DA, et al., (2008) Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension, *J. Am. Soc. Hypertens.*, noviembre-diciembre de 2008;2(6):462-8; Huang BS, et al., (2010) Central neuronal activation and pressor responses induced by circulating ANG II: role of the brain aldosterone-“ouabain” pathway, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, (2):H422-30; The RALES Investigators. (1996) Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure, (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]), *Am. J. Cardiol.*, 1996;78:902-907; Pitt B, et al., EPHESUS Investigators, Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS), *Circulation*, 14 de octubre de 2008;118(16):1643-50; Bombach AS et al., (2009), Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage, *Clin. Nephrol.*, 72(6):449-56; Williams JS, Hypertension: spironolactone and resistant hypertension, *Nat. Rev. Endocrinol.*, mayo de 2010;6(5):248-50; Nishizaka MK, et al., The role of aldosterone antagonists in the management of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2005 Oct;7(5):343-7. Review; Gaddam K, et al., (2010) Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study, *Hypertension*, 55(5):1137-42; Zannad F, et al., (2010) Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), *Eur. J. Heart Fail.*, 12(6):617-22).

Las evidencias en los modelos preclínicos también sugieren que los antagonistas del MR podrían ser eficaces en el tratamiento del síndrome metabólico y de la aterosclerosis (Takai, S. et al., (2005) Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates. *Hypertension*. 46(5):1135-9; Tirosh, A. et al., GK. (2010) Mineralocorticoid receptor antagonists and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* agosto de 2010;12(4):252-7).

Asimismo, la solicitud PCT WO 2002/17895 publicada desvela que los antagonistas de aldosterona son útiles en el tratamiento de pacientes que padecen una o varias disfunciones cognitivas que incluyen, pero sin limitación, psicosis, trastornos cognitivos (tales como alteración de la memoria), trastornos del estado de ánimo (tales como depresión y trastorno bipolar), trastornos de ansiedad y trastornos de la personalidad.

El aumento en los niveles de aldosterona, o el exceso de estimulación de los receptores mineralocorticos, se relaciona con varios trastornos fisiológicos o estados patológicos de enfermedad, que incluyen el síndrome de Conn, hiperaldosteronismo primario y secundario, aumento de la retención de sodio, aumento de la excreción de magnesio y potasio (diuresis), aumento de la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto de miocardio, síndrome de Bartter, y trastornos relacionados con los niveles en exceso de catecolamina. (Hadley, M.E., ENDOCRINOLOGY, 2^a Ed., págs. 366-81, (1988); y Brilla et

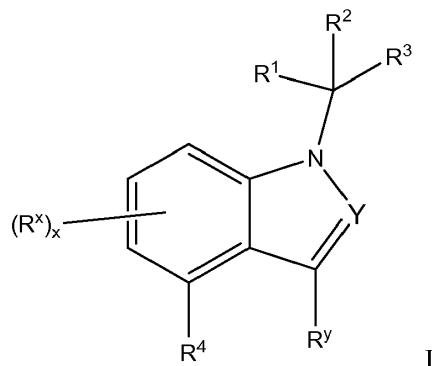
al., *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 25 (5), págs. 563-75 (1993). Los compuestos y/o las composiciones farmacéuticas que actúan como antagonistas de MR deben ser valiosas en el tratamiento de cualquiera de las afecciones anteriores.

- 5 A pesar de los avances terapéuticos significativos en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca, el tratamiento de referencia actual es subóptimo y existe una clara necesidad médica no satisfecha de intervenciones terapéuticas/farmacológicas adicionales. La presente invención aborda esas necesidades proporcionando compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento o prevención de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, otros trastornos cardiovasculares y otros trastornos de la aldosterona.

10

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad antagonista de los receptores mineralocorticoides (MR), que son compuestos farmacéuticamente activos valiosos para la terapia y profilaxis de enfermedades, por ejemplo, para tratar trastornos mediados por aldosterona, incluyendo la enfermedad cardiovascular. La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I



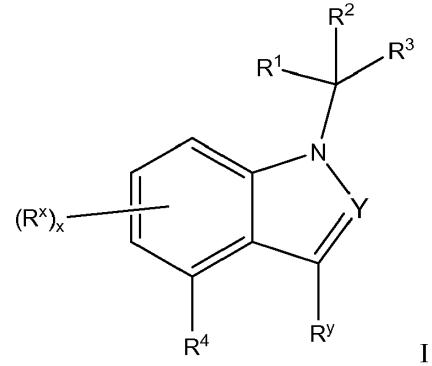
- 20 o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento y la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente y a procesos para preparar compuestos de Fórmula I y para preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I.

25

Descripción detallada de la invención

25

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



- 30 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

Y es N o CRY;

35

Cada RY es independientemente H o alquilo C₁-C₆, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con halo o OH;

35

Cada Rx es independientemente H, halo, OR o alquilo C₁-C₆, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, OR y alquilo C₁-C₆;

- 40 Cada R es independientemente H, CF₃, alquilo C₁-C₆ o arilo, dicho alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, arilo y alquilo C₁-C₆;

R¹ es:

- 1) heteroarilo o heterociclico de 5 miembros, dicho heteroarilo o heterociclico está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁵,
- 2) alquilo C₁-C₆, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes alquilo C₁-C₆, OR, NR₂, CF₃, SR, OS(O)₂R⁸, CN o halo,
- 3) -(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹,
- 4) (CR^a₂)₀₋₄C(O)R^c,
- 5) cicloalquil C₃-C₁₀-R⁵, o
- 6) -(CR^a₂)_nOC(O)R^c;

R² es:

- 1) alquilo C₁-C₆,
- 2) -(CR^b₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆,
- 3) -(CR^a₂)_m-C(O)OR¹¹,
- 4) -(CR^b₂)_m-alquenilo C₂-C₆,
- 5) -(CR^b₂)_m-alquinilo C₂-C₆,

20 donde dicho alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo, está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre R¹²;

R³ es fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁹;

R⁴ es

- 25 1) -NR⁶S(O)₂R⁸,
- 2) alquilo C₁-C₆,
- 3) halo,
- 4) -C(O)OR¹¹,
- 5) -NH₂,
- 30 6) -OR,
- 7) -(CR^a₂)_t-SO₂R¹⁰;

donde dicho alquilo, puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halo, OR o alquilo C₁-C₆; Cada R⁵ es independientemente H, OR, CN, C(O)OR¹¹, C(O)NRR⁷, alquilo C₁-C₆, CF₃, o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, OR o CF₃; Cada R⁶ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, C(O)OR¹¹, o S(O)₂R⁸; Cada R⁷ es independientemente

- 40 1) H,
- 2) alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, OR, CN, CF₃, arilo y cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dicho arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con arilo,
- 3) cicloalquilo C₃-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes OR, CN, CF₃, arilo o halo,
- 4) -(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹,
- 5) -(CR^a₂)_nC(O)R^c, o
- 45 6) -(CR^a₂)_nC(O)NR₂;

Cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, NRR⁷, o CF₃, dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes halo, CN, OR o NH₂;

Cada R⁹ es independientemente halo, CN, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆, OR o NH₂, donde dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halo, CN, OCF₃, OR, alquilo C₁-C₆ o NH₂;

Cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁-C₆, arilo, o CF₃, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes halo;

Cada R¹¹ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

Cada R¹² es independientemente halo, CN, CF₃, OCF₃, C(O)OR¹¹, alquilo C₁-C₆, OR, NH₂, donde dicho alquilo

- 55 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halo, CN, OCF₃, OR, alquilo C₁-C₆ o NH₂;

Cada R^a es independientemente H o alquilo C₁-C₆, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halo;

Cada R^b es independientemente H, OR, halo, o alquilo C₁-C₆, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halo;

- 60 60 R^c es alquilo C₁-C₆ o heterociclico, dicho alquilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes halo, CN, OCF₃, OR, alquilo C₁-C₆ o NH₂;

m es 0 o 1;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

t es 0, 1 o 2; y

- 65 x es 0 o 1.

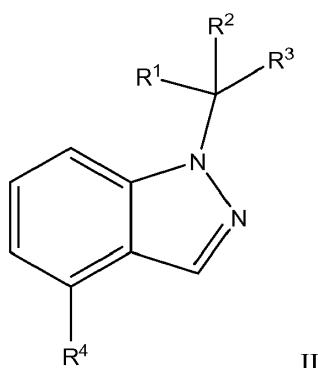
En una realización de Fórmula I, R^x es independientemente H o halo.

En una realización de Fórmula I, RY es H y todas las demás variables son como se han definido anteriormente en la Fórmula I.

- 5 En otra realización, $R2$ es alquilo C₁-C₆.
- En otra realización R^3 es fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halo, OR.
- 10 En otra realización grupos CF₃ o alquilo C₁-C₆.
 R^4 es:



- 15 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, como se ilustra por la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

20

R^2 es:

alquilo C₁-C₆

- 25 R^3 es fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo, OR, CF₃ o alquilo C₁-C₆.

R^4 es:



30

y todas las demás variables son como se han definido anteriormente en la Fórmula I.

En una realización, la invención es un compuesto que es

Nombre IUPAC
(4-clorofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2,4-diclorofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(3-bromofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(4-metoxifenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(4-ciano-1H-indol-1-il)acetato de metilo
1-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil]-1H-indolo-4-carboxilato de etilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(4-cloro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(4-fluoro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(5-ciano-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(5-cloro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(5-fluoro-1H-indol-1-il)acetato de metilo

(2-cloro-4-fluorofenil)(6-cloro-1 <i>H</i> -indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(7-fluoro-1 <i>H</i> -indol-1-il)acetato de metilo
[7-(bencilogi)-1 <i>H</i> -indol-1-il](2-cloro-4-fluorofenil)acetato de metilo
(4-clorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}acetato de metilo
(4-clorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}acetato de <i>terc</i> -butilo
(4-clorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(4-[(trifluorometil)sulfonil]amino)-1 <i>H</i> -indol-1-il)acetato de metilo
{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}(fenil)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}acetato de metilo
(2,4-diclorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}acetato de metilo
(4-bromofenil)4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}acetato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de (<i>R</i>)-metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de (<i>S</i>)-metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de <i>terc</i> -butilo.
2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de <i>terc</i> -butilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
2-(2,4-diclorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
2-(2,4-diclorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de metilo
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}butanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}pent-4-enoato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}-3-fenilpropanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanodioato de dimetilo
2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-3-metoxi-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -metil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(2-metoxietil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -bencil-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(1-metiletil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butil-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida.
2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -etil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)butanamida
2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(2-cianoetil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(2-fluoroetil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}- <i>N</i> -(2-feniletil)butanamida
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(cianometil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
<i>N</i> -[2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoil]glicinato de metilo
2-(4-clorofenil)-3-ciano- <i>N</i> -metil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanamida
<i>N</i> -bencil-2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanamida
2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)propanamida
2-(4-clorofenil)-3-ciclopropil- <i>N</i> -metil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanamida
(<i>R</i>)-metil <i>N</i> -(1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida

(R)-N-(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
(R)-N-{1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
N-{1-[(4-clorofenil)(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
(R)-N-{1-[1-(4-clorofenil)-1-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
(R)-N-{1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
(R)-N-(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]propil}-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
(R)-N-{1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
N-{1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
N-(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
(R)-N-{1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
(R)-N-(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
(R)-N-(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
(R)-N-{1-[1-(4-clorofenil)-1-{5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}propil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
(R)-N-(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
(R)-N-(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(3,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-{1-[1-(4-clorofenil)-2-ciano-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
N-{1-[1-(4-clorofenil)-1-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)propil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
2-(3'-metoxibifenil-3-il)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}butanoato de metilo
(2'-clorobifenil-3-il)4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il]acetato de metilo
{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}[2'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il] acetato de metilo
{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}[4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il] acetato de metilo
N-{1-[(2R)-2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
N-{1-[(2S)-2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}propanoato de metilo
N-{1-[3-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(2-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-hidroxi-2-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1H-indazol-4-il)-3-metil-sulfonilurea;
1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1H-indazol-4-il)-3,3-dimetil-sulfonilurea;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1H-indazol-4-il)-3-metil-sulfonilurea;
N-{1-[3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il]-1H-indazol-4-il}metanosulfonamida;
N-{1-[3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il]-1H-indazol-4-il}metanosulfonamida
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;

<i>N</i> -(6-fluoro-1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida
1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-3-metil-sulfonilurea;
3-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1,1-dimetil-sulfonilurea;
<i>N</i> -(3-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-7-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopripil)propil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-cianobutan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-cianobutan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-cianobutan-2-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-cianobutan-2-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(1-ciano-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
(E)- <i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
(E)- <i>N</i> -(1-(1-ciano-3-(4-metoxifenil)pent-1-en-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
(E)- <i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-5-cianohex-4-en-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-Clorofenil)-1-ciano-2-metilpent-1-en-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
(E)-4-(4-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitriilo;
(E)-4-(4-amino-6-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitriilo;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)- <i>N</i> -(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida;
(E)- <i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-4-il)- <i>N</i> -(metilsulfonil)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-(1-ciano-3-(4-metoxifenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-(1-ciano-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-(1-ciano-3-fenilpentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-Clorofenil)-1-ciano-2-oxopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(1-(4-Clorofenil)-1-(3-ciano-4,5-dihidrofuran-2-il)propil)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(2-cloroetil)-2-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1 <i>H</i> -indol-1-il)butanamida
2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(cianometil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1 <i>H</i> -indol-1-il)butanamida;
<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-etyl-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propil)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
2-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(metilsulfonil)etil)-1 <i>H</i> -indol-1-il)butanoato de metilo;
<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxiciclopripil)propil)-1 <i>H</i> -indol-4-il) metanosulfonamida;
2-(4-clorofenil)-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonamido)-1 <i>H</i> -indol-1-il)butanoato de metilo;
5-(1-(4-clorofenil)-1-(4-(metilsulfonamido)-1 <i>H</i> -indazol-1-il)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;
<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-ciano-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-Clorofenil)-1-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-Clorofenil)-1-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-(3-(4-Clorofenil)-1-fluoropentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;

N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-fluoropentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
Metanosulfonato de 3-(4-Clorofenil)-3-(4-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)pentilo;
N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-metoxipentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-(metiltio)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
4-(4-amino-1H-indol-1-il)-4-(4-clorofenil)hexanoato de metilo;
4-(4-clorofenil)-4-(4-(metilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)hexanoato de metilo;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-6-hidroxihexan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-6-fluorohexan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
4-(4-clorofenil)-4-(4-(metilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)hex-2-enoato de (E)-metilo;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-6-oxoheptan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-metoxipentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)pent-1-en-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-amino-3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(1-amino-2-(4-clorofenil)butan-2-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-cianopropil)-1H-indol-4-il)etanosulfonamida
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-etyl-2H-tetrazol-5-il)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(3-(4-clorofenil)-6,6,6-trifluorohexan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-in-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismo.

En otra realización, la invención es un compuesto que es:

5 (R)-N-[1-[(2R)-2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il]-1H-indol-4-il]metanosulfonamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopropil)propil)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxiciclopropil)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipantan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)indolin-4-il)metanosulfonamida;
N-[1-[3-(4-clorofenil)-2-hidroxipantan-3-il]-1H-indazol-4-il]metanosulfonamida;
N-(1-(2-amino-3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1H-indazol-4-il)-3-metil-sulfonilurea;
{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}(fenil)acetato de metilo;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-hidroxi-2-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
(E)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-ciano-3-(4-metoxifenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-ciano-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-ciano-3-fenilpentan-3-il)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-hidroxipantan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-6-hidroxihexan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más, la invención es un compuesto que es:

40 (R)-N-{1-[(2R)-2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopropil)propil)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;

5 *N*-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxiciclopropil)propil)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)indolin-4-il)metanosulfonamida;
N{1-[3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il]-1*H*-indazol-4-il}metanosulfonamida;
N-(1-(2-amino-3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida;
 10 1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1*H*-indazol-4-il)-3-metil-sulfonilurea;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se usa en el presente documento, excepto cuando se indica, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. El término "cicloalquilo" significa carbociclos que no contienen ningún heteroátomos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftilo y similares. Las abreviaturas usadas comúnmente para los grupos alquilo se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva, por ejemplo, metilo puede representarse mediante abreviaturas convencionales, incluyendo "Me" o CH_3 , o un símbolo que es un enlace extendido sin grupo terminal definido, por ejemplo "S—", etilo puede representarse por "Et" o CH_2CH_3 , propilo puede representarse por "Pr" o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, butilo puede representarse por "Bu" o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, etc. "alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C_{1-C₆}"), por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tengan el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆ incluye todos los isómeros hexil alquilo y pentil alquilo, si como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. "Alquilo C₁₋₄" significa n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Si no es específica ningún número, se prevén 1-10 átomos de carbono para los grupos alquilo lineales o ramificados. La expresión "alquilo C_{1-C₆}", dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres" grupos se refiere a grupos alquilo que tienen 0, 1, 2 o 3 sustituyentes unidos a uno o más átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo butilo sustituido (alquilo C₄) podría tener 1, 2 o 3 sustituyentes en uno, dos, tres o cuatro de los átomos de carbono del grupo butilo. Además, el grupo "CF₃", por ejemplo, es un grupo metilo que tiene tres átomos de flúor unidos al mismo átomo de carbono.

30 "Alquenilo" a menos que se indique otra cosa, significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-buteno, 2-metil-2-buteno, y similares. El término "cicloalquenilo" significa carbociclos que no contienen ningún heteroátomo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono.

35 40 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. Pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbonos. Por lo tanto, "alquinilo C_{2-C₆}" significa un radical alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo, etc. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener triples enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquinilo sustituido.

45 50 "Arilo", a menos que se indique otra cosa, significa anillos aromáticos mono- y bicílicos que contienen 6-12 átomos de carbono. Los ejemplos de arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo y similares. "Arilo" también incluye anillos monocíclicos condensados a un grupo arilo. Los ejemplos incluyen tetrahidronaftilo, indanilo y similares. El arilo preferido es fenilo.

55 60 "Heteroarilo", a menos que se indique otra cosa, significa un anillo o un sistema anular aromático mono- o bicíclico que tiene de 5 a 10 átomos y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, y similares. Heteroarilo también incluye grupos heterocíclicos aromáticos condensados a heterociclos que son no aromáticos o parcialmente aromáticos, y grupos heterocíclicos aromáticos condensados a anillos de cicloalquilo. Los ejemplos adicionales de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, dihidrofuranilo, indazolilo, tienopirazolilo, imidazopiridazinilo, pirazolopirazolilo, pirazolopiridinilo, imidazopiridinilo e imidazotiazolilo. Heteroarilo también incluye tales grupos de forma cargada, por ejemplo, piridinio.

65 70 "Heterociclico", a menos que se indique otra cosa, significa un anillo saturado monocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, en el que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. Los ejemplos de "heterociclico" incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, y similares. El término también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2- o 4-piridonas unidas a través del nitrógeno o N-sustituido-(1*H*, 3*H*)-pirimidina-2, 4-dionas (uracilos N-sustituidos). Además, heterociclico incluye tales restos de forma cargada, por ejemplo, piperidinio.

75 80 "Halógeno (o halo)", a menos que se indique otra cosa, incluye flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) y yodo

(yodo). En una realización, halo es flúor o cloro.

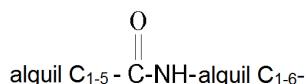
Por "oxo" significa que el grupo funcional "=O" que es un átomo de oxígeno conectado a la molécula a través de un doble enlace, tal como, por ejemplo, (1) "C=(O)", que es un grupo carbonilo; (2) "S=(O)", es decir, un grupo sulfóxido; y (3) "N=(O)", es decir, un grupo *N*-óxido, tal como *N*-óxido de piridilo.

A menos que se indique expresamente lo contrario, la sustitución por un sustituyente nombrado se permite en cualquier átomo en un anillo (por ejemplo, arilo, un anillo de heteroarilo, o un anillo heterocíclico saturado) siempre que dicha sustitución en el anillo se permita químicamente y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen, o puede hacerse que permanezcan, esencialmente inalteradas durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

La referencia a los compuestos de Fórmula estructural I incluye los compuestos de otras Fórmulas estructurales genéricas que están dentro del alcance de la Fórmula I, incluyendo, pero sin limitación, la Fórmula II, Fórmula III y/o Fórmula IV.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R, R^a, R^x, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En la nomenclatura estándar usada a lo largo de toda la divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino C₁₋₅-alquilo C₁₋₆ es equivalente a



En la elección de los compuestos de la presente invención, un experto en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir R^a, R^b, R¹, R², etc., se escogerán de conformidad con los principios ya conocidos de la conectividad y la estabilidad de la estructura química.

El término "sustituido" debe considerarse que incluye múltiples grados de sustitución por un sustituyente nombrado.

Cuando se desvelan o se reivindican múltiples restos de sustituyentes, el compuesto sustituido puede estar sustituido independientemente por uno o más de los restos de sustituyentes desvelados o reivindicados, individualmente o de forma plural. Por independientemente sustituido, significa que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Cuando un sustituyente o variable tiene múltiples definiciones, se entiende que el sustituyente o variable se define como seleccionado del grupo que consiste en las definiciones indicadas.

Isómeros ópticos - Diastereoisómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros - Atropisómeros:

Los compuestos de la Fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoisoméricas y diaestereoisómeros individuales. La presente invención pretende comprender todas estas formas isoméricas de los compuestos de la Fórmula estructural I.

Los compuestos de Fórmula estructural I pueden estar separados en sus diaestereoisómeros individuales, por ejemplo, por cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o a través de cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalográfica de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Como alternativa, cualquier estereoisómero o isómeros de un compuesto de la Fórmula estructural general I puede obtenerse por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración absoluta conocida.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de manera que los enantiómeros individual se aíslen. La separación puede realizarse mediante métodos ya conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una

mezcla diastereoisomérica, seguido de la separación de los diaestereoisómeros individuales mediante métodos convencionales, tales como cristalización fraccional o cromatografía. La reacción de acoplamiento a menudo es la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puros. Los derivados diastereoméricos pueden convertirse entonces en los enantiómeros puros por escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente por métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, cuyos métodos se conocen bien en la técnica.

Para los compuestos descritos en el presente documento, que contienen dobles enlaces olefínicos, a menos que se especifique otra cosa, pretenden incluir tanto los isómeros geométricos E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros que tienen diferentes puntos de unión de hidrógeno acompañados por uno o más desplazamientos de doble enlace. Por ejemplo, una cetona y su forma enol son tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, se incluyen con los compuestos de la presente invención.

En los compuestos de Fórmula estructural I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tenga el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula estructural I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (¹H) y deuterio (²H, también denominado como D). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento del deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un estándar para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente en la Fórmula estructural I, pueden prepararse sin demasiada experimentación mediante técnicas convencionales ya conocidas por los expertos en la técnica, o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando los reactivos y/o intermedios enriquecidos con isótopos apropiados.

La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la Fórmula I. Los centros de simetría que están presentes en los compuestos de Fórmula I pueden tener todos independientemente entre sí la configuración S o la configuración R. La invención incluye todas los enantiómeros y diastereómeros y mezclas posibles de dos o más estereoisómeros, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Por lo tanto, los enantiómeros son un objeto de la invención en forma enantioméricamente pura, tanto como antípodas levorrotatorias como dextrorrotatorias, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. La preparación de individual estereoisómeros puede realizarse, si se desea, por separación de una mezcla por los métodos habituales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede realizarse una derivación antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la fase de los compuestos de la Fórmula I o en la fase de un intermedio durante la síntesis. La presente invención también incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I.

La presente invención incluye todas las formas atropisoméricas de los compuestos de Fórmula I. Los atropisómeros son estereoisómeros resultantes de una rotación impedida en torno a enlaces sencillos donde la barrera de deformación estérica con respecto a la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los confórmeros. Los atropisómeros muestran quiralidad axial. La separación de los atropisómeros es posiblemente por métodos de resolución quiral, tal como cristalización selectiva.

Sales:

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula estructural I también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables, y también sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores para los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables, o en otras manipulaciones sintéticas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de compuestos básicos incluidas en la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, las siguientes: acetato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclohidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato,

hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, metanosulfonato, mucato, napsilato, nitrato, sal de *N*-metilglucamina amonio, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tiocianato, tosilato, trietyoduro, valerato y similares. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos incluyen, pero sin limitación, sales obtenidas a partir de bases inorgánicas, incluyendo aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas, diciclohexil aminas y resinas de intermedio iónico básicas, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, *N,N*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Además, en el caso de un grupo de ácido carboxílico (-COOH) o alcohol que está presente en los compuestos de la presente invención, se describen ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácido carboxílico, tales como metilo, etilo o pivaloilo metilo, o derivados de acilo de alcoholes, tales como O-acetilo, O-pivaloilo, O-benzoilo y O-aminoacilo. Por ejemplo, los ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para su uso como formulaciones de liberación sostenida o profármaco.

Los solvatos, incluyendo, pero sin limitación, el solvato de acetato de etilo, y en particular, los hidratos de los compuestos de Fórmula estructural I, se incluyen también en la presente invención.

Si los compuestos de Fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas o betáinas (zwitteriones). Las sales pueden obtenerse a partir de los compuestos de Fórmula I mediante métodos habituales que se conocen por el experto en la técnica, por ejemplo, por combinación con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersantes, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico a partir de otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de Fórmula I que, debido a una baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para su uso en los productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para las reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables. Las expresiones "sal(es) fisiológicamente aceptable(s)" y "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" pretenden tener el mismo significado y se usan de forma intercambiable en el presente documento.

Según sea apropiado, las siguientes realizaciones pueden aplicarse a las Fórmulas estructurales I, o II.

La presente invención también describe procesos para la preparación de los compuestos de la Fórmula I que se describen a continuación y mediante los cuales se obtienen los compuestos de la invención.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención antagonizan de forma competitiva al receptor mineralocorticoide (MR) y son, por lo tanto, agentes útiles para la terapia y profilaxis de trastornos relacionados con niveles aumentados de aldosterona. Se puede examinar la capacidad de los compuestos de Fórmula I para antagonizar a los MR, por ejemplo, en el ensayo de actividad descrito más adelante.

Un aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un agente antihipertensivo en un ser humano o un animal.

Otro aspecto de la invención que es de interés es un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión, la aterosclerosis, el hiperaldosteronismo primario o una afección relacionada en un paciente humano que necesite dicho tratamiento.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del síndrome metabólico en un mamífero.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad fisiológica o patológica, seleccionada entre síndrome de Conn, hiperaldosteronismo primario y secundario, aumento de la retención de sodio, aumento de la excreción de magnesio y potasio (diuresis), aumento de la retención de agua, hipertensión (sistólica

aislada y sistólica/diastólica combinada), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto de miocardio, síndrome de Bartter, y trastornos asociados con los niveles en exceso de catecolamina en un paciente humano.

5 Otro aspecto de la invención que es de interés es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la insuficiencia renal en un paciente humano.

10 Otro aspecto de la invención que es de interés es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la hipertensión, incluyendo, pero sin limitación, hipertensión esencial, hipertensión resistente, hipertensión sistólica, hipertensión arterial pulmonar, y similares.

15 Además, otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la hipertensión en un animal o ser humano obeso.

20 Además, otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de hipertensión en un animal o ser humano diabético.

25 Los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas con otro o en la forma de preparaciones farmacéuticas. El término "paciente" incluye animales, preferentemente mamíferos y especialmente seres humanos, que usan los presentes agentes activos para la prevención o el tratamiento de una afección médica. La administración del fármaco al paciente incluye tanto la auto-administración como la administración al paciente por otra persona. El paciente puede necesitar el tratamiento para una enfermedad o afección médica existente, o puede desear un tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de dicha enfermedad o afección médica.

30 Por lo tanto, un objeto de la presente invención son también los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como fármacos, su uso para antagonizar los receptores mineralocorticoides y en particular, su uso en la terapia y profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente así como su uso para preparar medicamentos para estos fines.

35 Se pretende que las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz (o efectiva)" y descripciones similares, tales como "una cantidad efectiva para el tratamiento" signifiquen aquella cantidad de un fármaco que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico. Se pretende que las expresiones "cantidad profilácticamente eficaz (o efectiva)" y

40 descripciones similares tales como "una cantidad efectiva para la prevención" signifiquen aquella cantidad de fármaco que prevendrá o reducirá el riesgo de ocurrencia del acontecimiento biológico o médico que se busca prevenir en un tejido, un sistema, un animal o un ser humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. El régimen de dosificación que utiliza un compuesto de la presente invención se selecciona de acuerdo con varios factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar; la potencia del compuesto elegido para la administración; la vía de administración; y la función renal y hepática del paciente. Una consideración de estos factores está bien dentro del alcance del clínico experto habitual con el fin de determinar la cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la afección. Se entiende que una cantidad de dosis diaria específica puede ser simultáneamente tanto una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertensión, como una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención de infarto de miocardio.

45 Además, un objeto de la presente invención son preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que comprenden como componente activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, es decir, una o más sustancias de vehículo y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

50 Por lo tanto, un objeto de la invención es, por ejemplo, dicho compuesto y sus sales fisiológica o farmacéuticamente aceptables para su uso como fármaco, preparaciones farmacéuticas que comprende como componente activo una dosis eficaz de dicho compuesto y/o una sal fisiológicamente (o farmacéuticamente) aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, y los usos de dicho compuesto y/o una sal fisiológicamente (o farmacéuticamente) aceptable del mismo en la terapia o profilaxis de los síndromes mencionados anteriormente así como su uso para preparar medicamentos para estos fines.

55 60 Los fármacos de acuerdo con la invención se puede administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, por ejemplo, en la forma de supositorios. La administración también puede llevarse a cabo por vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa en forma de soluciones para inyección o infusión. Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo, en la forma de pomadas, tinturas, pulverizaciones o sistemas terapéuticos transdérmicos, o administración por inhalación

en forma de pulverizadores nasales o mezclas de aerosol, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o bastoncillos. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad a tratar y de su gravedad.

- 5 La cantidad de compuesto activo de Fórmula I y/o sus sales fisiológicamente (o farmacéuticamente) aceptables en las preparaciones farmacéuticas normalmente es de 0,2 a 700 mg, preferentemente de 1 a 500 mg, por dosis, pero dependiendo del tipo de preparación farmacéutica también puede ser mayor. Las preparaciones farmacéuticas normalmente comprenden del 0,5 al 90 por ciento en peso de los compuestos de la Fórmula I y/o sus sales fisiológicamente (o farmacéuticamente) aceptables. La preparación de las preparaciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una manera conocida en sí. Para este fin, se incorporan en una forma de administración o en una forma de dosificación adecuada que puede usarse entonces como un fármaco en humanos o medicina veterinaria uno o más compuestos de la Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o más sustancias de vehículo farmacéutico y/o aditivos (o sustancias auxiliares) sólidos o líquidos y, si se desea, en combinación con otros compuestos activos farmacéuticamente aceptables que tienen acción terapéutica o profiláctica.
- 10 15 Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar y cápsulas de gelatina dura es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo, almidón de maíz, o derivados del maíz, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los vehículos para las cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Los vehículos adecuados para la preparación de soluciones, por ejemplo, de soluciones para la inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución fisiológica de cloruro sódico, alcoholes, tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de la Fórmula I y sus sales fisiológicamente (o farmacéuticamente) aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar preparaciones para inyección o infusión. Los vehículos adecuados para las microcápsulas, los implantes o los bastoncillos son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.
- 20 25 30 Aparte de los compuestos activos y vehículos, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos comunes, por ejemplo cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saporíferos, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponadoras, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.
- 35 40 45 La dosis del componente activo de la Fórmula I que se va a administrar y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo depende del caso en particular y, tal como es habitual, debe adaptarse a las circunstancias individuales para lograr un efecto óptimo. Por lo tanto, depende de la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar, y también del sexo, la edad, el peso y la sensibilidad individual del ser humano o del animal que se va a tratar, de la eficacia y la duración de la acción de los compuestos usados, o de si la terapia es aguda o crónica o profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de la Fórmula I. En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg, en particular de 0,3 a 5 mg/kg (en cada caso mg por kg de peso corporal) es adecuada para su administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg con el fin de obtener los resultados deseados. La dosis diaria puede administrarse en una sola dosis o, en particular, cuando se administran grandes cantidades, se puede dividir en varias, por ejemplo, dos, tres o cuatro dosis individuales. En algunos casos, dependiendo de la respuesta del individuo, puede ser necesario desviarse por exceso o por defecto de la dosis diaria dada.
- 50 55 60 Los compuestos de la Fórmula I se unen al receptor mineralocorticoide y antagonizan los efectos biológicos de la aldosterona y el cortisol. A causa de esta propiedad, aparte del uso como componentes farmacéuticamente activos en medicina humana y medicina veterinaria, también se pueden emplear como una herramienta científica o como una ayuda para investigaciones biológicas en las que se pretende dicho efecto en el receptor mineralocorticoide, y también para fines de diagnóstico, por ejemplo, en el diagnóstico *in vitro* de muestras celulares o muestras tisulares. Los compuestos de la Fórmula I y las sales de los mismos se pueden emplear además, tal como ya se ha mencionado anteriormente, como intermedios para la preparación de otros compuestos farmacéuticamente activos.
- 65 Se pueden administrar uno o más agentes farmacológicamente activos en combinación con un compuesto de la Fórmula I. Se pretende que un agente (o agentes) activo adicional signifique un agente (o agentes) farmacéuticamente activo diferente del compuesto de Fórmula I. Generalmente, se puede usar cualquier agente o agentes activos adicionales, incluyendo agentes antihipertensivos, agentes anti-ateroscleróticos tales como un compuesto modificador de lípidos, agentes anti-diabéticos y/o agentes anti-obesidad en cualquier combinación con el compuesto de la Fórmula I en una formulación de dosis única (una combinación de fármacos de dosis fija), o se pueden administrar al paciente en una o más formulaciones de dosificación separadas que permitan la administración concurrente o secuencial de los agentes activos (coadministración de los agentes activos separados).
- 70 Los compuestos mencionados anteriormente también son para su uso en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos. Los compuestos activos adicionales que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención, tanto coadministrados como en una combinación fija, incluyen, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, o

trandolapril), antagonistas del receptor de angiotensina II (por ejemplo, losartán, valsartán, candesartán, olmesarán, telmesartán), inhibidores de la endopeptidasa neutra (por ejemplo, tiorfán y fosforamidona), antagonistas de la aldosterona, inhibidores de renina (por ejemplo, derivados de urea de di- y tripéptidos (véase la Patente de Estados Unidos n.º 5.116.835), aminoácidos y derivados (Patentes de Estados Unidos 5.095.119 y 5.104.869), cadenas de aminoácidos enlazadas mediante uniones no peptídicas (Patente de Estados Unidos 5.114.937), derivados de di- y tripéptidos (Patente de Estados Unidos 5.106.835), peptidil amino dioles (Patentes de Estados Unidos 5.063.208 y 4.845.079) y carbamatos de beta-aminoacilo aminodiol de peptidilo (Patente de Estados Unidos 5.089.471); también, otros varios análogos de péptidos tal como se describe en las siguientes Patentes de Estados Unidos 5.071.837; 5.064.965; 5.063.207; 5.036.054; 5.036.053; 5.034.512 y 4.894.437, e inhibidores de renina de molécula pequeña (incluyendo diol sulfonamidas y sulfinilos (Patente de Estados Unidos 5.098.924), derivados de *N*-morpholino (Patente de Estados Unidos 5.055.466), alcoholes *N*heterocílicos (Patente de Estados Unidos 4.885.292) y pirolimidazolonas (Patente de Estados Unidos 5.075.451); también, derivados de pepstatina (Patente de Estados Unidos 4.980.283) y derivados de flúor y cloro de péptidos que contienen estatona (Patente de Estados Unidos 5.066.643), enalkiren, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, aliskiren (hemifumarato de (2(S),4(S),5(S),7(S)-*N*-(2-carbamoi-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanamida) SPP600, SPP630 y SPP635), antagonistas del receptor de endotelina, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipina, nifedipina, verapamilo, diltiazem, galopamilo, niludipina, nimodipina, nicardipina), activadores de los canales de potasio (por ejemplo, nicorandilo, pinacidilo, cromakalim, minoxidil, aprilkalim, loprazolam), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida), simpaticolíticos, fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos (por ejemplo, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, o tartrato de metoprolol), fármacos bloqueadores alfa adrenérgicos (por ejemplo, doxazosina, prazosina o alfa metildopa), agonistas alfa adrenérgicos centrales, vasodilatadores periféricos (por ejemplo, hidralazina), agentes hipolipemiantes (por ejemplo, niacina, inhibidores de la HMG Co-A reductasa), agentes que alteran el metabolismo, incluyendo agentes sensibilizantes a la insulina y compuestos relacionados (por ejemplo, muraglitazar, glipizida, metformina, rosiglitazona) o con otros fármacos beneficiosos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, incluyendo nitroprusiato y diazóxido.

Los ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de Fórmula I, y administrarse tanto por separado como en la misma composición farmacéutica, incluyen:

- (a) agonistas y agonistas parciales de PPAR gamma, incluyendo tanto glitazonas como no glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona, netoglitazona, T-131, LY-300512, LY-818, y los compuestos divulgados en los documentos WO02/08188, WO2004/020408, y WO2004/020409.
- (b) biguanidas, tales como metformina y fenformina;
- (c) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
- (d) inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4), tales como sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, y alogliptina;
- (e) insulina o miméticos de insulina;
- (f) sulfonilureas tales como tolbutamida, glimepirida, glipizida, y materiales relacionados;
- (g) inhibidores de la α -glucosidasa (tales como acarbosa);
- (h) agentes que mejoran el perfil lipídico de un paciente, tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, ZD-4522 y otras estatinas), (ii) secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) agonistas del receptor de niacina, alcohol nicotinílico, ácido nicotínico, o una sal de los mismos, (iv) agonistas de PPAR α , tales como derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) inhibidores de la absorción de colesterol, tales como ezetimibe, (vi) inhibidores de la acil CoA: colesterol aciltransferasa (ACAT), tales como avasimibe, (vii) inhibidores de CETP, tales como torcetrapib, y (viii) antioxidantes fenólicos, tales como probucol;
- (i) agonistas duales de PPAR α /y, tales como muraglitazar, tesagliptazar, farglitazar, y JT-501;
- (j) agonistas de PPAR δ , tales como aquellos divulgados en el documento WO97/28149;
- (k) compuestos anti-obesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, subitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y Y5, agonistas de MC4R, antagonistas/agonistas inversos del receptor 1 cannabinoide (CB-1) (por ejemplo, rimonabant y taranabant), y agonistas del receptor β_3 adrenérgico;
- (l) inhibidores de transportadores de ácidos biliares del íleon;
- (m) agentes previstos para su uso en afecciones inflamatorias, tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azulfidina, e inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (Cox-2);
- (n) antagonistas del receptor de glucagón;
- (o) GLP-1;
- (p) GIP-1;
- (q) análogos de GLP-1 y derivados, tales como exendinas, (por ejemplo, exenatida y liraglutida), y
- (r) inhibidores de 11 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa-1 (HSD-1).

Se pueden administrar uno o más agentes activos adicionales con los compuestos descritos en el presente documento. Los agentes activos adicionales pueden ser compuestos modificadores de lípidos o agentes que tengan otras actividades farmacéuticas, o agentes que tengan tanto efectos de modificación de lípidos como otras actividades farmacéuticas. Los ejemplos de agentes activos adicionales que se pueden emplear incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que incluyen estatinas en sus formas de ácidos abiertas lactonizadas o dihidroxiladas y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, incluyendo, pero sin limitación, lovastatina (véase la Patente de Estados Unidos n.º 4.342.767), simvastatina (véase la Patente de Estados Unidos n.º 4.444.784), la simvastatina de ácido abierto dihidroxilada, en particular, las sales de amonio o calcio de la misma, pravastatina, en particular, la sal de sodio de la misma (véase la Patente de Estados Unidos n.º 4.346.227), fluvastatina, en particular, la sal de sodio de la misma (véase la Patente de Estados Unidos n.º 5.354.772), atorvastatina, en particular, la sal de calcio de la misma (véase la Patente de Estados Unidos n.º 5.273.995), pitavastatina, también denominada NK-104 (véase la Publicación Internacional PCT número WO 97/23200) y rosuvastatina, también conocida como CRESTOR®, (véase la Patente de Estados Unidos n.º 5.260.440); inhibidores de la HMG-CoA sintasa; inhibidores de la escualeno epoxidasa; inhibidores de la escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de la escualeno sintasa), inhibidores de la acilcoenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT) que incluyen los inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores duales de ACAT-1 y -2; inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP); inhibidores de lipasa endotelial; secuestrantes de ácidos biliares; inductores del receptor LDL; inhibidores de la agregación plaquetaria, por ejemplo, antagonistas del receptor de fibrinógeno de la glicoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma humano (PPAR-gamma) que incluyen los compuestos comúnmente denominados como glitazonas, por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona y, que incluyen aquellos compuestos incluidos en la clase estructural conocida como tiazolidin dionas así como aquellos agonistas de PPAR-gamma fuera de la clase estructural de la tiazolidin diona; agonistas de PPAR-alfa tales como clofibrato, fenofibrato que incluye fenofibrato micronizado, y gemfibrozil; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tales como la sal de HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma tal como la sal de sodio y la sal de metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como vitamina C y E y beta caroteno; betabloqueantes; diuréticos (por ejemplo, clortalidona, hidroclorotiazida), simpaticolíticos, antagonistas de endotelina; agentes que potencian la expresión del gen ABCA1; compuestos inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), compuestos inhibidores de la proteína que activa la 5-lipoxigenasa (FLAP), compuestos inhibidores de la 5-lipooxigenasa (5-LO), ligandos del receptor X farnesoidé (FXR), incluyendo tanto antagonistas como agonistas; ligandos del receptor hepático X (LXR)-alfa, ligandos del LXR-beta, compuestos de bifosfonato tales como alendronato de sodio; inhibidores de la ciclooxygenasa-2 tales como rofecoxib y celecoxib; y compuestos que atenúan la inflamación vascular.

35 Los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas generales proporcionados a continuación, donde R¹, R² y R⁹ se definen como anteriormente (a menos que se indique otra cosa), teniendo en cuenta los ejemplos específicos que se proporcionan. A lo largo de los esquemas sintéticos y los ejemplos, se usan abreviaturas con los siguientes significados a menos que se indique otra cosa:

40 ABCA1 = familia A1 del casete de unión a adenosiltrifosfato

Ac = acetato, acetilo

45 AIBN es 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo);

ac. es acuoso;

Ar es Arilo;

50 Bn es bencilo;

Boc es *terc*-butilcarbamoilo;

55 a es ancho;

Bu es butilo;

60 ^tBu es *terc*-butilo;

CDI es carbonil diimidazol;

celite es tierra de diatomeas Celite®;

65 CHO es ovario de hámster chino

cpm es recuentos por minuto;

°C es grados Celsius;

5 δ es desplazamiento químico;

10 ^cPr es ciclopropilo;

DAST es trifluoruro de dietilaminoazufre;

10 DBU es 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;

DCM es diclorometano;

15 d es doblete;

DEA es dietil amina;

20 DEAD es dietilazodicarboxilato;

DIAD es diisopropilazodicarboxilato;

DIBAL-H es hidruro de diisobutilaluminio;

25 DIPEA es diisopropiletilamina;

DMAP es 4-dimetilaminopiridina;

30 DME es 1,2-dimetoxietano;

DMF es N,N-dimetilformamida;

dppf es 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;

35 DMSO es dimetilsulfóxido;

AE es acetato de etilo;

40 EDC es clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida;

EDCI es clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;

EDTA es ácido etilendiamina tetraacético;

45 ES-MS es espectroscopía de masas por ión de electronebulización;

Et es etilo;

50 Et₂O es éter dietílico;

EtOH es etanol;

EtOAc es acetato de etilo;

55 FBS es suero fetal bovino

FXR es receptor X farnesoide;

halo es un halógeno (preferiblemente flúor o cloro);

60 HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

HetAr o HAR es Heteroarilo;

65 HMG-CoA es coenzima A de 3-hidroxi-3-metil-glutarilo;

HMPA es triamida del ácido hexametilfosfórico;

1 ^1H RMN es resonancia magnética nuclear de protón;

5 HOAt es 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;

10 HOBt es 1-hidroxibenzotriazol;

10 HPLC es cromatografía líquida de alto rendimiento;

10 Hz es hertzio;

15 *i* es Iso;

15 ^iPr es isopropilo;

IP es el punto de inflexión para una curva de titulación dosis-respuesta determinada;

20 J es la constante de acoplamiento internuclear;

20 kg es kilogramo;

LiHMDS es bis(trimetilsilil)amida de litio;

25 LG es grupo saliente;

LTB₄ es leucotrieno B₄;

30 LXR es receptor X hepático;

30 m es multiplete;

M es molar;

35 Me es metilo;

μg es microgramo;

40 MeCN es acetonitrilo;

40 MeOH es metanol;

MHz es megahertzio;

45 mm es milímetro;

μl es microlitro;

50 mM es milimolar;

50 μM es micromolar;

mmol es milimoles;

55 Ms es metanosulfonilo;

MS es espectro de masas, y un espectro de masas obtenido por ES-MS puede representarse en el presente documento por "ES";

60 MsCl es cloruro de metanosulfonilo;

m/z es relación masa-carga;

65 *n* es normal;

NBS es N-bromosuccinimida

nm es nanómetro;

NMM es N-metilmorfolina;

5 NMO es *N*-óxido de N-metilmorfolina;

NMP es N-metilpirolidin-2-ona;

10 *n*Pr es *n*-propilo;

p es pentet;

p es para;

15 Pd/C es paladio-carbono;

PE es éter de petróleo;

20 PEG es polietilenglicol;

Ph es fenilo;

Phen.H₂O es 1,10-fenantrolina monohidrato;

25 Phth es ftalimidoilo;

PPAR α es receptor α activado por proliferador de peroxisomas;

30 Pr es propilo;

*i*Pr es isopropilo;

HPLC prep. es cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa;

35 Pt/C es platino-carbono;

PtO₂ es óxido de platino (IV);

40 PyBOP es hexafluorofosfato de benzotriaxol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio;

c es cuadruplete;

ta o TA es temperatura ambiente;

45 s es singlete; sec es secundario;

(s) es sólido

50 SEC es cromatografía de exclusión de tamaño;

SEM es 2-(trimetilsilil)etoximetilo;

SFC es cromatografía de fluidos supercríticos;

55 t es triplete;

t-Bu es t-butilo;

60 ^tBuOH es *terc*-butanol;

terc es terciario;

Tf es trifluorometanosulfonilo;

65 TEA es trietil amina;

TFA es ácido trifluoroacético;

TFAA es anhídrido trifluoroacético;

5 THF es tetrahidrofurano;

TLC es cromatografía de capa fina;

10 TMS es trimetilsililo;

10 Ts es tosilo;

U es unidades

15 UV es ultravioleta;

x g es gravedad en veces

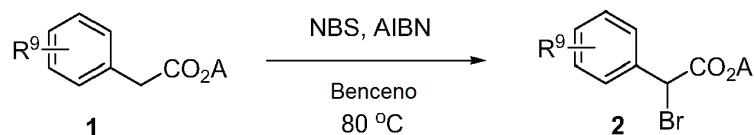
20 % p/p es porcentaje en peso de un reactivo sólido determinado

ESQUEMAS

Los esquemas de reacción A-N ilustran los métodos empleados en la síntesis de los compuestos de Fórmula I. Todas las abreviaturas son como se han definido anteriormente a menos que se indique otra cosa. En los Esquemas, todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula I a menos que se indique otra cosa.

El esquema de reacción A ilustra un método de síntesis de compuestos de tipo 2. En este método, un derivado de ácido fenilacético de tipo 1 se trata con una fuente de bromo, tal como *N*-bromosuccinimida o similar, en presencia de un iniciador adecuado, tal como AIBN, para proporcionar un acetato de α -bromofenilo de tipo 2. La reacción se realiza en un disolvente inerte, tal como tetracloruro de carbono o benceno, a temperaturas elevadas entre 70 °C y la temperatura de ebullición del disolvente.

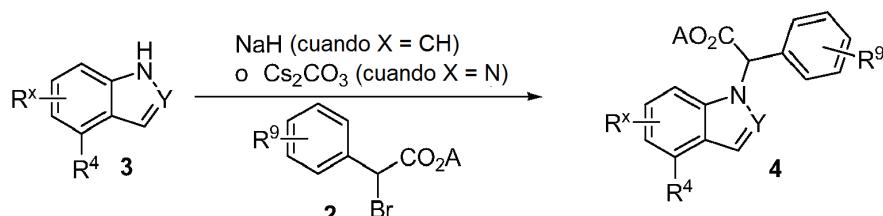
Esquema A



A es Me, Et, *i*Pr o *t*Bu

35 El esquema de reacción B ilustra un método de síntesis de compuestos de tipo 4. En este método, un indol o indazol sustituido de tipo 3 se trata con una base adecuada tal como hidruro sódico en ejemplos que implican indoles sustituidos o carbonato de cesio en ejemplos que implican indazoles sustituidos, seguido de reacción con electrófilos, tal como acetatos de α -bromofenilo de tipo 2, para proporcionar compuestos de tipo 4. La reacción se realiza en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o DMSO, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente. 40 El producto es un compuesto de tipo 4, que puede elaborarse en compuestos de la presente invención (I) como se describe en los esquemas posteriores.

Esquema B

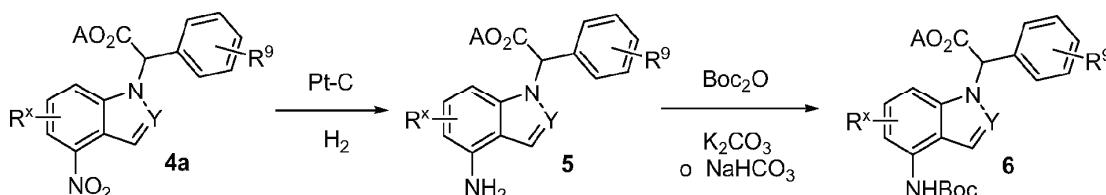


A es Me, Et, *i*Pr o *t*Bu

5 El esquema de reacción C ilustra un método para preparar un compuesto de tipo 6, tratando compuestos de tipo 4a, en los que $R^4 = NO_2$. En este método, el compuesto 4a se trata con un catalizador adecuado, tal como Pt/C (puede utilizarse Pd/C cuando el compuesto 4a no contiene una funcionalidad reactiva adicional, tal como sustitución de halógeno), en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo o similar, para proporcionar un aminoindol de tipo 5. Como alternativa, el grupo nitrógeno puede reducirse tratando los compuestos de tipo 4a con cloruro de estaño (II) en presencia de ácido fuerte, tal como HCl concentrado o ácido sulfúrico, en un disolvente protílico, tal como etanol o similares, a temperaturas elevadas entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente. Los productos de tipo 5 pueden tratarse con dicarbonato de diterc-butilo en condiciones básicas, tales como condiciones de reacción conocidas como condiciones de Schotten-Baumen. El producto es un compuesto de tipo 6, que puede elaborarse para dar compuestos de la presente invención (I) como se describe en los esquemas posteriores.

10

Esauema C

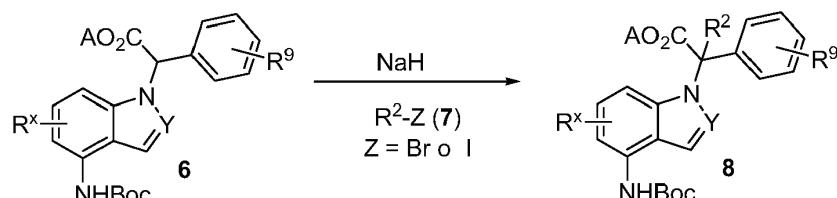


Al es Me. Et. *i*Pr o *t*Bu

15 El esquema de reacción D ilustra un método de síntesis de compuestos de tipo 8. En este método, los sustratos de tipo 6 se tratan con una base adecuada, tal como hidruro sódico, seguido de reacción del anión correspondiente con electrófilos de tipo 7 para proporcionar el producto deseado. La mayor parte de las condiciones implican la adición lenta de soluciones de 6 a una mezcla que contiene la base antes de la adición del electrófilo (7). La reacción se realiza en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o similar, a temperaturas entre -20 °C y 0 °C, y el producto de la reacción es un compuesto de tipo 8, que puede elaborarse para dar compuestos de la presente invención (I) como se describe en los esquemas posteriores.

20

Esquema D

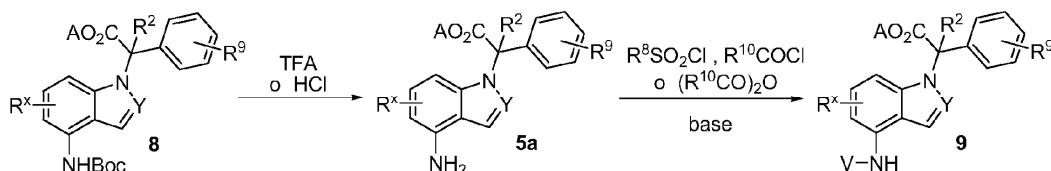


A es Me, Et, ^iPr o ^tBu

25 El esquema de reacción E ilustra un método de síntesis de compuestos de tipo 9. En este método, los compuestos de tipo 8 se tratan en primer lugar en condiciones fuertemente ácidas, tal como ácido trifluoroacético o HCl concentrado, para producir aminoindoles o aminoindazoles de tipo 5a, que se hacen reaccionar posteriormente con una fuente electrófila adecuada, tal como un cloruro de sulfonilo o un haluro de acilo o anhídrido de acilo, en presencia de una base adecuada, tal como 4-metilmorfolina o diisopropiletilamina o similares. El producto de la reacción es un compuesto de tipo 9, que puede elaborarse para dar compuestos de la presente invención (I) como se describe en los esquemas posteriores.

30

Esquema E

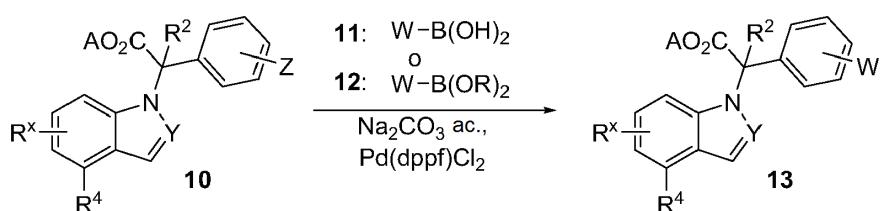


A es Me, Et, *i*Pr o *t*Bu

V es $-\text{COR}^{10}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^8$, como se define para R_4 para la presente invención (I).

El esquema de reacción F ilustra un método de síntesis de compuestos de fórmula estructural **12** a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal de organotransición denominada comúnmente como la reacción de Suzuki. En este método, un compuesto de arilo o heteroarilo de tipo **10**, se hace reaccionar con un compañero de acoplamiento de ácido borónico (**11**) o boronato (**12**) en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) o tetraquistrifenilfosfinopaladio (0), o similares, y una base tal como carbonato sódico acuoso o fosfato sódico tribásico acuoso, o similares (Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422). La reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte, tal como una mezcla de tolueno-EtOH o dioxano, a temperaturas por encima de la ta, durante un periodo de 3-24 h. Los avances recientes en la reacción de Suzuki han permitido que se realice este tipo de transformación en muchos casos a ta (por ejemplo, véase: J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028 y las referencias citadas en ese documento). El producto de la reacción es un compuesto de tipo **13**, que puede elaborarse para formar otros compuestos de la presente invención (I) como se describe en esquemas posteriores.

Esquema F



A es Me, Et, ^iPr o ^tBu

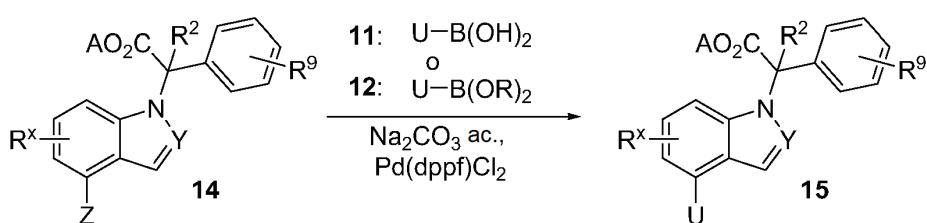
Z = un grupo saliente adecuado, tal como OTf, Br o I

W = grupo arilo o heteroarilo como se define para R^9 en la fórmula I o un grupo que puede convertirse en un grupo arilo o heteroarilo como se define para R^9 en la fórmula I

El esquema de reacción G ilustra un método de síntesis de compuestos de fórmula estructural **15** siguiendo métodos similares a los descritos previamente en el Esquema F. Los compuestos de tipo **15** que se obtienen a partir de entradas de tipo **14** que contienen grupos funcionales adicionales, pueden elaborarse para formar otros compuestos de la presente invención (I).

20

Esquema G



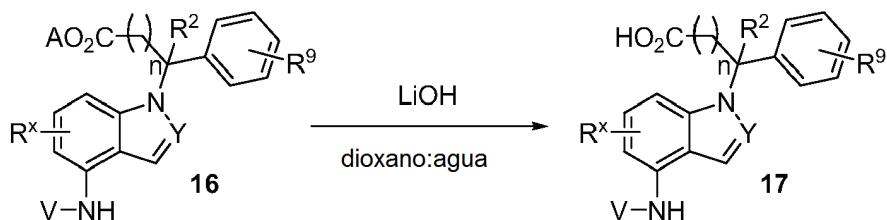
A es Me, Et, ^iPr o ^tBu

Z = un grupo saliente adecuado, tal como OTf, Br o I

U = grupo arilo o heteroarilo como se define para R^4 en la fórmula I o un grupo que puede convertirse en un grupo arilo o heteroarilo como se define para R^4 en la fórmula I

El esquema de reacción H ilustra un método de síntesis de compuestos de fórmula estructural **17**. En este método, los compuestos de tipo **16** pueden hidrolizarse en ácidos carboxílicos de tipo **17** usando diversos métodos conocidos por los expertos en la síntesis orgánica. El producto ácido carboxílico de fórmula estructural **17** puede usarse en diversos métodos conocidos en la síntesis orgánica para proporcionar los compuestos de la presente invención (I).

Esquema H



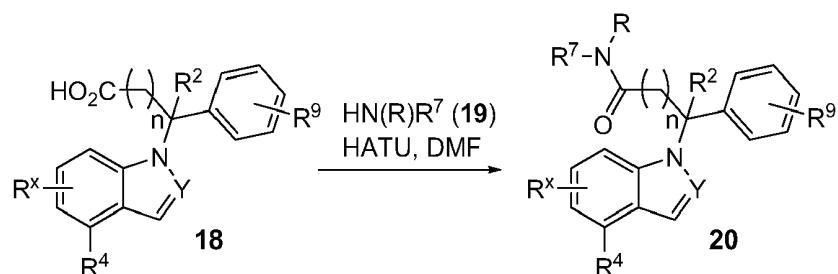
5 $n = 0, 1, \text{o } 2$

Y es Me, Et, ^iPr o ^tBu

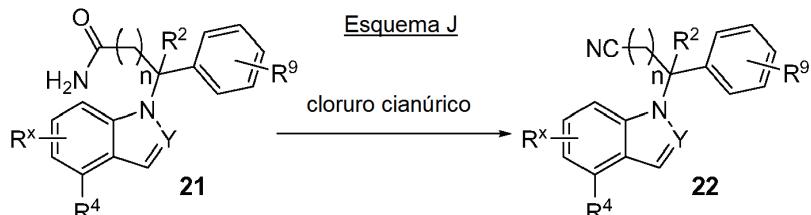
V es $-\text{COR}^{10}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^8$, como se define para R^4 en la fórmula (I)

El esquema de reacción I ilustra el método de síntesis de compuestos de fórmula estructural 20. En el caso más general, los compuestos de tipo 18 se tratan con una amina de tipo 19 para proporcionar una amida de tipo 20. La reacción de acoplamiento de enlace amida ilustrada en el esquema de reacción I se realiza en un disolvente inerte apropiado, tal como DMF, DCM o similares, y puede realizarse con diversos reactivos adecuados para las reacciones de acoplamiento amida tales como HATU, EDC o PyBOP. Las condiciones para la reacción de acoplamiento de enlace amida mostradas en el Esquema de reacción I se conocen por los expertos en la síntesis orgánica. Tales modificaciones pueden incluir, pero sin limitación, el uso de reactivos básicos, tales como trietilamina, DIPEA, o NMM, o la adición de un aditivo, tal como HOAt o HOEt. Como alternativa, 19 puede tratarse con un derivado de éster activado o cloruro de ácido de 18, que también proporciona 20. El acoplamiento de enlace amida mostrado en el Esquema de reacción I se realiza normalmente a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente, ocasionalmente a temperaturas elevadas, y la reacción de acoplamiento se realiza durante períodos de 1 a 24 horas. El producto de la reacción es un compuesto de tipo 20, que puede elaborarse para formar otros compuestos de la presente invención (I) como se describe en esquemas posteriores.

Esquema I



20 El esquema de reacción J ilustra un método para la síntesis de compuestos de tipo 22. En este método, una amida primaria de tipo 21 se trata con un reactivo deshidratante, tal como cloruro cianúrico o similares, para generar un nitrilo de tipo 22. La reacción se realiza en un disolvente inerte, tal como DCM o DMF, entre 0 °C y la temperatura ambiente. El producto de la reacción es un compuesto de tipo 22, que puede elaborarse para formar otros compuestos de la presente invención (I) como se describe en esquemas posteriores.

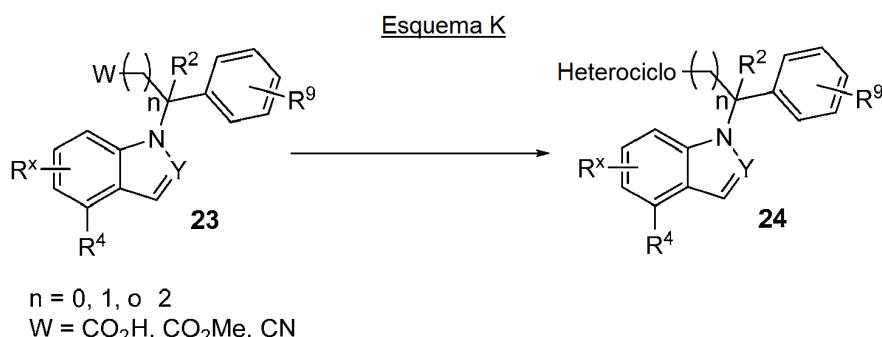


25 El Esquema K ilustra la manera más generalizada de cómo los compuestos de tipo 23 pueden elaborarse para dar diversos derivados heterocílicos de fórmula estructural 24 usando métodos conocidos en la síntesis orgánica. Los ejemplos específicos de tales transformaciones se muestran en la sección de Ejemplos.

30 Dichas transformaciones se describen en 1) Joule, J.A; Mills, K y Smith, G.F. Heterocyclic Chemistry, Chapman & Hall, 1995, 3^a Ed., y referencias citadas en ese documento; 2) Katritzky, A.R.; Rees, C.W. (Eds), Comprehensive

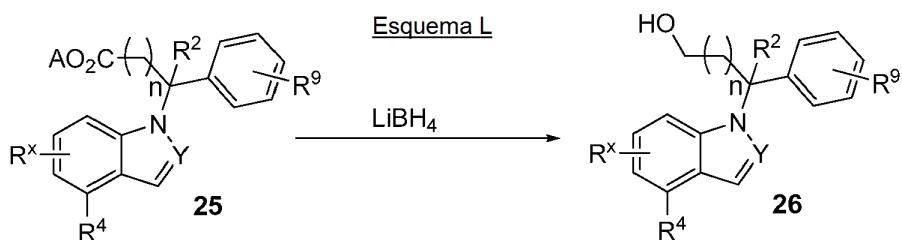
Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, Oxford, 1984, 8v, y referencias citadas en ese documento; y 3) Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, Nueva York, 2^a Ed., 1996, 11v, y referencias citadas en ese documento. (Comprehensive Heterocyclic Chemistry, vol. 4-6 Pergamon Press, Nueva York, 1984, y referencias en el mismo).

5



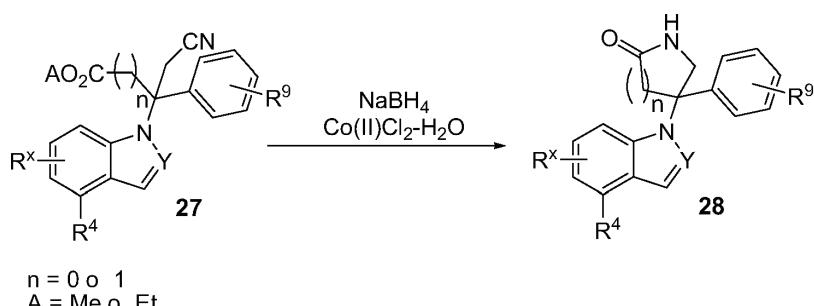
10 El esquema L ilustra un método para la síntesis de compuestos de tipo 26. En este método, un éster de tipo 25 se trata con un agente reductor fuerte, tal como borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio o similares, en un disolvente etéreo, tal como THF o éter dietílico, entre 0 °C y la temperatura ambiente. El producto de la reacción es un alcohol de tipo 26 que puede elaborarse para formar otros compuestos de la presente invención (I) como se describe en esquemas posteriores.

15



20

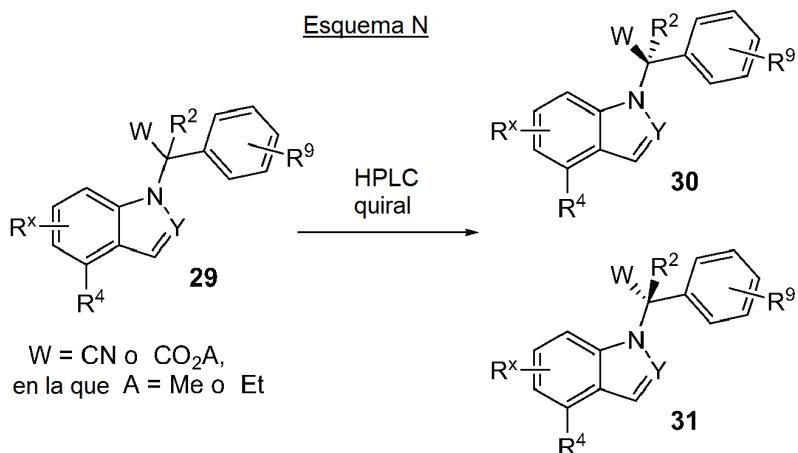
El esquema M ilustra un método para la síntesis de compuestos de tipo 28. En este método, un ciano-éster de tipo 27 se trata con un exceso de agente reductor, tal como borohidruro sódico, en presencia de un agente acelerante inorgánico, tal como cloruro de cobalto (II), para proporcionar un intermedio amina (no mostrado) que experimenta ciclación intramolecular sobre el resto éster para producir una lactama de tipo 28. Este producto puede elaborarse para formar otros compuestos de la presente invención (I) como se describe en esquemas posteriores.

Esquema M

25

El esquema N ilustra el método para la resolución de un compuesto racémico de fórmula estructural 29 en el que el carbono con asterisco es un centro de quiralidad. Generalmente, éste último, o los intermedios en la ruta para su preparación, puede resolverse para proporcionar compuestos enantioméricamente puros, tales como 30 y 31 por técnicas de cromatografía líquida quiral de fase estacionaria u otros métodos adecuados conocidos en la síntesis orgánica.

30



Los siguientes ejemplos se proporcionan de manera que la invención pueda comprenderse más completamente. A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida están disponibles en el mercado. No deben interpretarse como limitantes de la invención de ningún modo.

Ejemplos representativos

10 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar más completamente la presente invención, y no se interpretarán como limitantes del alcance de ninguna manera. A menos que se indique otra cosa:

- 15 1) Todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente (ta), es decir, a una temperatura en el intervalo 18-25 °C;

2) Las reacciones se hacen generalmente usando disolventes anhidros disponibles en el mercado en una atmósfera inerte, ya sea nitrógeno o argón;

3) Las reacciones de microondas se hicieron usando un sistema Biotage Initiator™ o CEM Explorer®;

4) La evaporación de disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (4,5-30 mmHg) con una temperatura de baño de hasta 50 °C;

20 5) El transcurso de las reacciones se siguió de cromatografía de capa fina (TLC) y/o cromatografía líquida de alto rendimiento en tandem (HPLC) seguido de espectroscopía de masas por electronebulización (MS), en el presente documento denominada LCMS, y cualquier tiempo de reacción se da con fines ilustrativos únicamente;

6) La estructura de todos los compuestos finales se aseguró por al menos una de las siguientes técnicas: MS o espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón (1H RMN), y la pureza se aseguró por al menos una de las siguientes técnicas: TLC o HPLC;

25 7) Los espectros de 1H RMN se registraron en un instrumento Varian Unity o un instrumento Varian Inova a 400, 500 o 600 MHz usando el disolvente indicado; cuando se enumeran en línea, los datos de RMN están en forma de valores delta para protones de diagnóstico mayores, dados en partes por millón (ppm) con respecto a los picos de disolvente residual (multiplicidad y número de hidrógenos); las abreviaturas convencionales usadas para la forma de señal son: s. singlete; d. doblete (aparente); t. triplete (aparente); m. multiplete; a. ancho; etc.;

30 8) Los datos de MS se registraron en una unidad Waters Micromass, interconectada con un instrumento HPLC Hewlett-Packard (Agilent 1100) HPLC, y funcionaban con el software MassLynx/OpenLynx; se usó ionización por electronebulización con detección iónica positiva (ES+) o negativa (ES-); y detección de matriz de diodo.

9) La purificación de los compuestos por HPLC preparativa de fase inversa se realizó en un sistema Gilson usando una columna YMC-Pack Pro C18 (150 x 20 mm de d.i.) eluyendo a 20 ml/min con un gradiente de agua/acetonitrilo (TFA al 0,1 %) (acetonitrilo al 5 % con respecto a acetonitrilo al 95 %) o en un sistema Shimadzu usando una columna Sunfire Prep C18 OBD de 5 µM (100 x 30 mm de d.i.) eluyendo a 50 ml/min con un gradiente de agua/acetonitrilo (TFA al 0,1 %);

35 10) La purificación de los compuestos por cromatografía de capa fina preparativa (PTLC) se realizó en placas de vidrio de 20 x 20 cm recubiertas con gel de sílice, disponible en el mercado de Analtech; o E. Merck.

11) La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó en una columna de gel de sílice de vidrio usando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (SiO₂), o en un sistema de cartucho de SiO₂ Biotage usando los sistemas Biotage Horizon y Biotage SP-1; o un cartucho de SiO₂ Teledyne Isco usando el sistema CombiFlashRf;

40 12) Los símbolos químicos tienen sus significados habituales, y también se han usado las siguientes abreviaturas: h (horas), min (minutos), v (volumen), p (peso), p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitros), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), equiv. (equivalente(s)), CI50 (concentración molar que da como resultado un 50 % de inhibición máxima posible), CE50 (concentración molar que da como resultado un 50 % de eficacia máxima posible), uM (micromolar), nM (nanomolar).

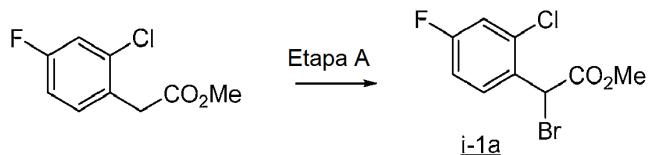
45

INTERMEDIOS

Los intermedios usados en la síntesis de compuestos de esta invención pueden prepararse usando los siguientes procedimientos. En las Tablas asociadas a los siguientes Esquemas, se prepararon sintéticamente compuestos que tenían datos espectrales de masa.

5

Ejemplo I-1A



10

Etapa A: Preparación de bromo(2-cloro-4-fluorofenil)acetato de metilo (i-1a)

Se suspendieron 2-cloro-4-fluorofenilacetato de metilo (3,15 g, 15,6 mmol), *N*-bromosuccinimida (2,77 g, 15,6 mmol) y AIBN (255 mg, 1,56 mmol) en benceno (50,0 ml) y se desgasificaron a través de una corriente de N₂. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 h. Despues de enfriar a t_a, la mezcla se concentró parcialmente al vacío y se repartió entre éter y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente; EtOAc al 0 %-20 %/hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título i-1a. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (dd, 1H, J = 6,0, 8,8 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 2,6, 8,3 Hz), 7,08 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

15

20

Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Esquema i-1, pueden prepararse los siguientes compuestos adicionales representados en la Tabla i-1:

25

Tabla i-1

Comp. i-1	A	Comp. i-1	A
a		f	
b		g	
c		h	
d		i	
e			

Tabla i-1. Datos de ¹H RMN e ión precursor m/z (MH)⁺ para los compuestos.

30

Para i-1a: Bromo(2,4-diclorofenil)acetato de metilo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,86 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Para i-1b: Bromo(4-fluorofenil)acetato de metilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

5 Para i-1c: Bromo(4-clorofenil)acetato de metilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,37 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 5,35 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

10 Para i-1d: Bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,88 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,40 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

15 Para i-1e: Bromo(4-bromofenil)acetato de metilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 5,33 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

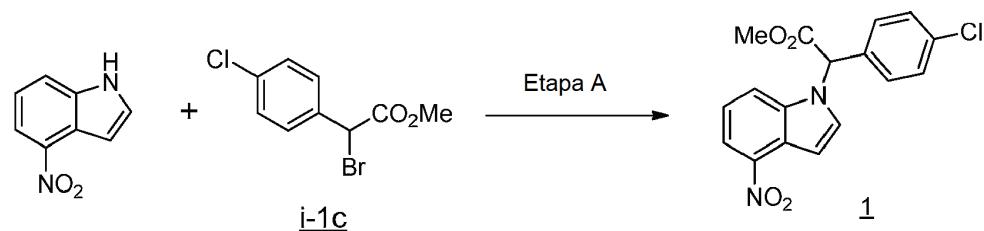
20 Para i-1f: Bromo(3,5-difluorofenil)acetato de metilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,13 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

25 Para i-1g: Bromo(3,5-diclorofenil)acetato de metilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,46 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

Para i-1i: Bromo(3-bromofenil)acetato de metilo: m/z (ES) 307 (MH^+).

20 En las Tablas de los siguientes Ejemplos, se prepararon sintéticamente compuestos que tenían datos espectrales de masa.

Ejemplo 1



Etapa A: Preparación de (4-clorofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo (1)

30 Se añadió gota a gota una solución de 4-nitroindol (6,89 g, 42,5 mmol) en DMF (20 ml) a una suspensión agitada de hidruro sódico (1,70 g de una dispersión al 60 % p/p en aceite mineral, 42,5 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió lentamente gota a gota una solución de i-1c (11,2 g, 42,5 mmol) en DMF (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente; EtOAc al 0 %-20 %/hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título 1. m/z (ES) 345 (MH^+); IP = clasificación C.

35 Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos adicionales representados en Tablas 1 y 1A:

Tabla 1

Compuesto n.º	R^3	Compuesto n.º	R^3
2	2-cloro-4-fluorofenilo	4	3-bromofenilo
3	2,4-diclorofenilo	5	4-metoxifenilo

40 Tabla 1. Datos de ión precursor m/z (MH^+) e IP de ensayo primario data para los compuestos.

2: (2-cloro-4-fluorofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo: m/z (ES) 363 (MH^+); IP = clasificación B.

3: (2,4-diclorofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (dd, 1H, $J = 4,6$, 7,9 Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,53 (m, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). IP =

clasificación B.

4: (3-bromofenil)(4-nitro-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,35 (m, 3H), 7,27 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,29 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). IP = clasificación C.

5 5: (4-metoxifenil)(4-nitro-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,26 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). IP = clasificación C.

Tabla 1A

		 1A	
compuesto n.º	RP	compuesto n.º	RP
6	H	12	5-Cl
7	4-CN	13	5-F
8	4-CO ₂ Et	14	6-Cl
9	4-Cl	15	7-F
10	4-F	16	7-OBn
11	5-CN		

10 Tabla 1A. Datos de ión precursor m/z (MH^+) e IP de ensayo primario para los compuestos

6: (2-cloro-4-fluorofenil)(1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: m/z (ES) 318 (MH^+); IP = clasificación C.

7: (2-cloro-4-fluorofenil)(4-ciano-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: m/z (ES) 343 (MH^+); IP = clasificación B.

15 8: 1-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil]-1*H*-indolo-4-carboxilato de etilo: m/z (ES) 390 (MH^+); IP = clasificación C.

9: (2-cloro-4-fluorofenil)(4-cloro-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: m/z (ES) 352 (MH^+); IP = clasificación C.

10: (2-cloro-4-fluorofenil)(4-fluoro-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: m/z (ES) 336 (MH^+); IP = clasificación C.

11: (2-cloro-4-fluorofenil)(5-ciano-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: m/z (ES) 343 (MH^+); IP = clasificación C.

12: (2-cloro-4-fluorofenil)(5-cloro-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: m/z (ES) 352 (MH^+); IP = clasificación C.

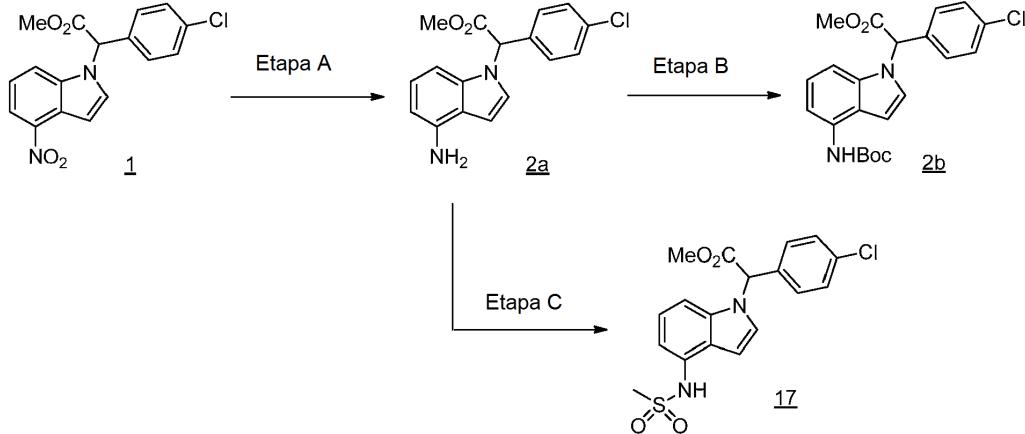
13: (2-cloro-4-fluorofenil)(5-fluoro-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: m/z (ES) 336 (MH^+); IP = clasificación C.

14: (2-cloro-4-fluorofenil)(6-cloro-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: m/z (ES) 352 (MH^+); IP = clasificación C.

15: (2-cloro-4-fluorofenil)(7-fluoro-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: m/z (ES) 336 (MH^+); IP = clasificación C.

16: [7-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il](2-cloro-4-fluorofenil)acetato de metilo: m/z (ES) 424 (MH^+); IP = clasificación C.

25 Ejemplo 2



30 Etapa A: Preparación de (4-amino-1*H*-indol-1-il)(4-clorofenil)acetato de metilo (2a)

Una solución de 1 (8,28 g, 24,0 mmol) en acetato de etilo (240 ml) se desgasificó, momento en el que se añadió platino sobre carbono (1,41 g de una mezcla al 10 % p/p, 0,721 mmol), y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo). Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna corta de CELITE® eluyendo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título 2a. m/z (ES) 315 (MH^+).

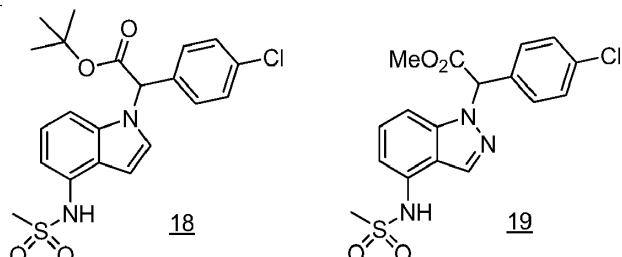
Etapa B: Preparación de {4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1*H*-indol-1-il}(4-clorofenil)acetato de metilo (2b)

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,24 g, 24,0 mmol) a una solución agitada de 2a (7,56 g, 24,0 mmol) en dioxano (60 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche, momento en el que, la reacción se concentró parcialmente al vacío. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente; EtOAc al 0 %–20 %/hexanos como eluente) para proporcionar el compuesto del título 2b *m/z* (ES) 437 (MNa)⁺.

Etapa C: Preparación de (4-clorofenil){4-[{(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}acetato de metilo (17)

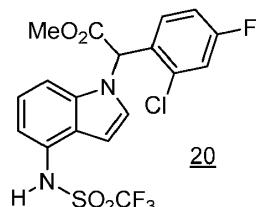
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (159 μ l, 2,04 mmol) a una solución agitada de 2b (320 mg, 1,02 mmol) y trietilamina (213 μ l, 1,53 mmol) en DCM (3 ml) a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en fase estacionaria de YMC Pack Pro C18 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ como eluyente, TFA al 0,05 % como modificador), seguido de la liofilización de las fracciones purificadas para proporcionar el compuesto del título 17. m/z (ES) 393 (MH^+) IP = clasificación C.

20 Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 2, se prepararon los siguientes compuestos:



25 18: (4-clorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}acetato de *terc*-butilo: *m/z* (ES) 435 (MH^+); IP = clasificación C.

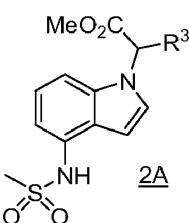
19: (4-clorofenil){4-[(metsulfonil)amino]-1*H*-indazol-1-il}acetato de metilo: m/z (ES) 394 (MH^+); IP = clasificación C.

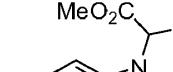


30 $\text{H}^{\text{N}}\text{--SO}_2\text{CF}_3$
 20: (2-cloro-4-fluorofenil)(4-[(trifluorometil)sulfonil]amino)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo: *m/z* (ES) 465 (MH^+); IP = clasificación C

35 Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2, se prepararon los siguientes compuestos adicionales representados en la Tabla 2:

Tabla 2



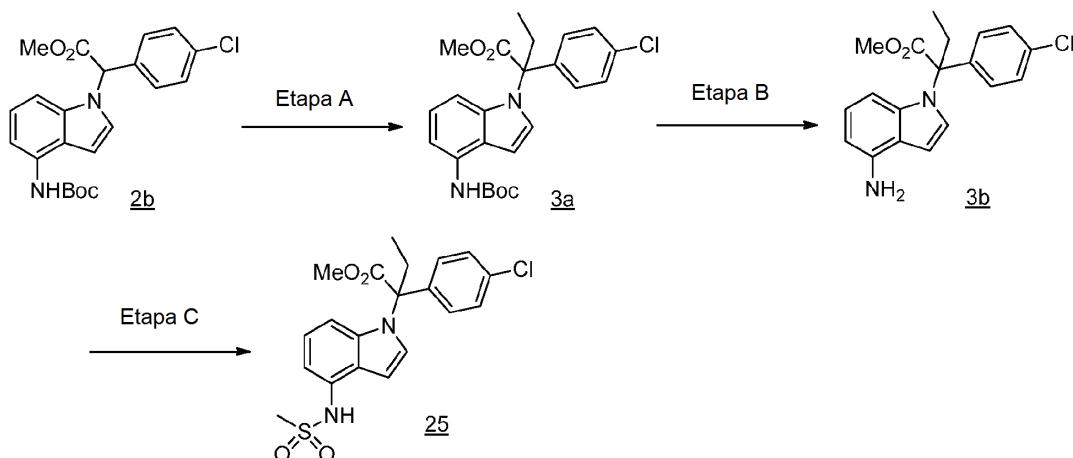


2A

Tabla 2. Datos de ión precursor m/z (MH^+) e IP de ensayo primario para los compuestos.

- 5 21: {4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}fenilacetato de metilo: m/z (ES) 381 (MNa $^+$); IP = clasificación C.
 22: (2-cloro-4-fluorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetato de metilo: m/z (ES) 411 (MH $^+$); IP = clasificación B.
 23: (2,4-diclorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetato de metilo: m/z (ES) 427 (MH $^+$); IP = clasificación A.
 10 24: (4-bromofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetato de metilo: m/z (ES) 437 (MH $^+$); IP = clasificación C.

Ejemplo 3

15 Etapa A: Preparación de 2-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-indol-1-il}-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (3a)

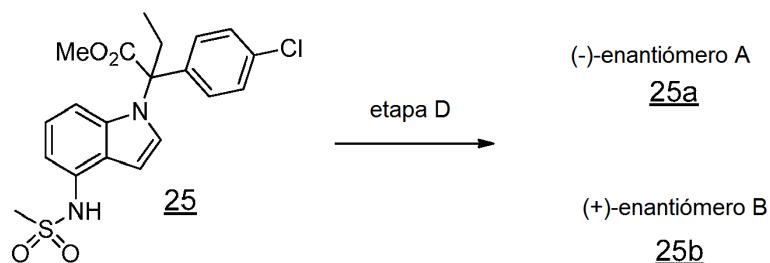
Una solución de 2b (10,0 g, 24,1 mmol) en DMF (20 ml) se añadió mediante una bomba de jeringa (1,6 ml/min) a una suspensión agitada de hidruro sódico (964 mg de una dispersión al 60 % p/p en aceite mineral, 24,1 mmol) en DMF (60 ml) a 0 °C. Después de 15 min, se añadió rápidamente gota a gota yodoetano (2,34 ml, 28,9 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente; EtOAc al 0 %-20 %/hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título 3a. m/z (ES) 465 (MNa $^+$).

25 Etapa B: Preparación de 2-(4-amino-1H-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (3b)

Se añadió rápidamente gota a gota ácido trifluoroacético (37,5 ml, 487 mmol) a una solución agitada de 3a (8,62 g, 19,5 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de bicarbonato sódico acuoso saturado seguido de $NaHCO_3$ (s) y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título 3b. m/z (ES) 343 (MH $^+$).

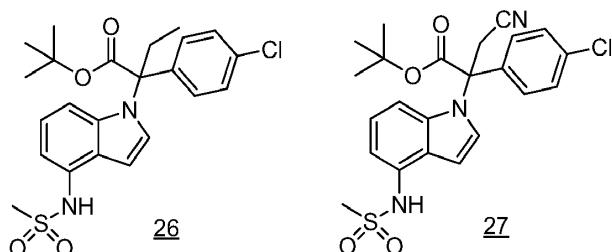
35 Etapa C: Preparación de 2-(4-clorofenil)-2-{4-[(methylsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}butanoato de metilo (25)

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,59 ml, 20,4 mmol) a una solución agitada de 3b (6,67 g, 19,5 mmol) y 4-metilmorfolina (2,78 ml, 25,3 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió una porción adicional de cloruro de metanosulfonilo (0,80 ml, 10,2 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente; EtOAc al 0 %-50 %/hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título 25. m/z (ES) 421 (MH $^+$); IP = clasificación A



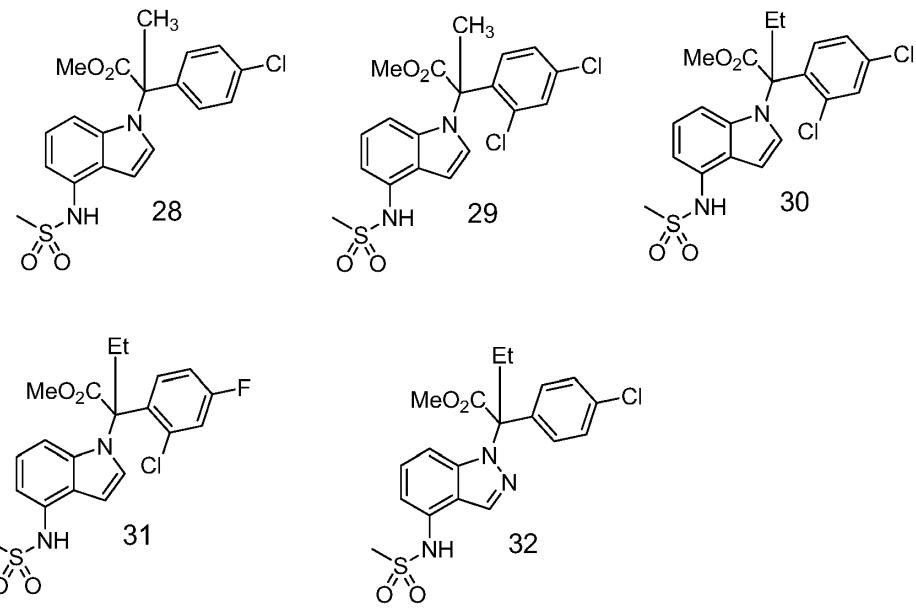
Los enantiómeros 25a y 25b se separaron usando HPLC quiral preparativa de fase normal. Una solución de 25 en MeOH/acetonitrilo se inyectó sobre una columna de HPLC CHIRALCEL® AS-H (disponible en Chiral Technologies, Inc., Exton, Pa.) semi-preparativa (250 x 30 mm) (eluyendo con [(2:1) MeOH:acetonitrilo] al 45 %/CO₂ con una temperatura de columna de 35 °C a 70 ml/min con detección UV a 220 nm). Los enantiómeros se separaron con el enantiómero de elución más rápido 25a que tenía un tiempo de retención de 2,61 min y el enantiómero de elución más lento 25b que tenía un tiempo de retención de 3,13 min, con los tiempos de retención derivados de la inyección sobre una columna HPLC analítica CHIRALCEL® AS-H (4,6 x 250 mm, 2,1 ml/min, [(2:1) MeOH:acetonitrilo] al 40 %/CO₂, 35 °C). Las fracciones separadas se concentraron para proporcionar los enantiómeros 25a y 25b. En las condiciones de separación que se han citado anteriormente, se prefiere el (R)-enantiómero de elución más rápido 25a para fabricar los productos finales. Para 25a: *m/z* (ES) 421 (MH)⁺; IP = clasificación A. Para 25b: *m/z* (ES) 421 (MH)⁺; IP = clasificación B

Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 3, se prepararon los siguientes compuestos:



26: 2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanoato de *terc*-butilo: *m/z* (ES) 463 (MH)⁺; IP = clasificación B.
 27: 2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}propanoato de *terc*-butilo: *m/z* (ES) 496 (MNa)⁺; IP = clasificación B.

25 Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 3, se prepararon los siguientes compuestos adicionales:



28: 2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}propanoato de metilo: m/z (ES) 407 (MH) $^+$; IP = clasificación B.

29: 2-(2,4-diclorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}propanoato de metilo: m/z (ES) 441 (MH) $^+$; IP = clasificación C.

5 30: 2-(2,4-diclorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}butanoato de metilo: m/z (ES) 455 (MH) $^+$; IP = clasificación B.

31: 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}butanoato de metilo: m/z (ES) 439 (MH) $^+$; IP = clasificación B.

10 32: 2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indazol-1-il}butanoato de metilo: m/z (ES) 422 (MH) $^+$; IP = clasificación B.

Se prepararon compuestos adicionales, como se muestra en la Tabla 3:

Tabla 3

		<chem>CC(C(=O)OC)C(C(=O)NCS(=O)(=O)C)c1ccccc1Cl</chem>
Ej.	R^2	
33	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	
34	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	
35	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	
36	$-\text{CH}_2\text{CN}$	
37	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	
38	$-\text{CH}_2\text{C}^{\circ}\text{Pr}$	

15 Tabla 3. Datos de ión precursor m/z (MH) $^+$ e IP de ensayo primario para los compuestos.

33: 2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}pent-4-enoato de metilo: m/z (ES) 433 (MH) $^+$; IP = clasificación B.

20 34: 2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}-3-fenilpropanoato de metilo: m/z (ES) 483 (MH) $^+$; IP = clasificación B.

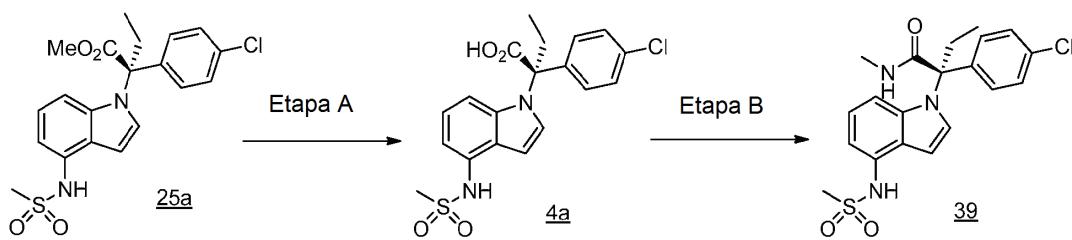
35: 2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}butanodioato de dimetilo: m/z (ES) 487 (MNa) $^+$; IP = clasificación A.

25 36: 2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}propanoato de metilo: m/z (ES) 432 (MH) $^+$; IP = clasificación A.

37: 2-(4-clorofenil)-3-metoxi-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}propanoato de metilo: m/z (ES) 437 (MH) $^+$; IP = clasificación C.

38: 2-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}propanoato de metilo: m/z (ES) 469 (MNa) $^+$; IP = clasificación A.

30 Ejemplo 4



35 Etapa A: Preparación de ácido (R)-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}butanoico (4a)

Se añadió hidróxido de litio (484 mg, 20,2 mmol) a una solución agitada de 325a (850 mg, 2,02 mmol) en dioxano (16 ml) y agua (4 ml), y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Despues de enfriar a t, la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título 4a.

m/z (ES) 407 (MH)⁺.

Etapa B: Preparación de (*R*)-2-(4-clorofenil)-*N*-metil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida (39)

5 Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,34 g, 3,56 mmol) a una solución agitada de 4a (967 mg, 2,38 mmol) y 4-metilmorfolina (523 μ l, 4,75 mmol) en DMF (12 ml). Despues de 5 min, se añadió metilamina (3,56 ml de una solución 2,0 M en metanol, 7,13 mmol), y la mezcla resultante se dejó en agitación a ta. Despues de 3 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y los productos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente; EtOAc al 0 %-85 %/hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título 39. *m/z* (ES) 420 (MH)⁺; IP = clasificación B.

10 15 Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 4, se prepararon los siguientes compuestos adicionales representados en la Tabla 4:

Tabla 4

Ej. n.º	R ^z
40	-NH ₂
41	-NH ^c Pr
42	-NH(CH ₂) ₂ OMe
43	-NHBn
44	-NH ^t Pr
45	-NH ^t Bu
46	-NHEt
47	-NHCH ₂ CF ₃
48	-NH(CH ₂) ₂ CN
49	-NH(CH ₂) ₂ F
50	-NH(CH ₂) ₂ Ph
51	-NHCH ₂ CN
52	-NHCH ₂ CO ₂ Me

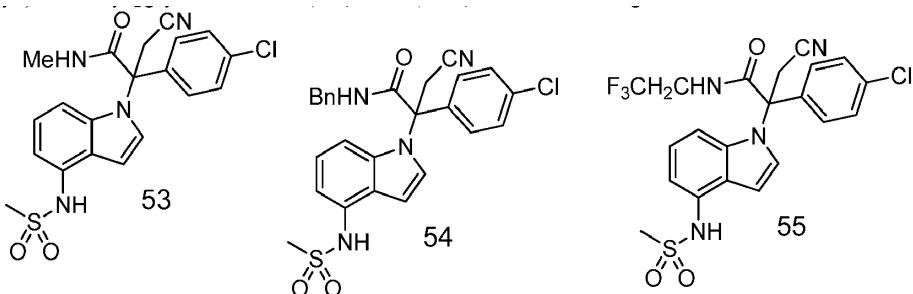
Tabla 4. Datos de ión precursor *m/z* (MH)⁺ e IP de ensayo primario para los compuestos.

20 40: (*R*)-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida: *m/z* (ES) 406 (MH)⁺; IP = clasificación B.
41: (*R*)-2-(4-clorofenil)-*N*-ciclopropil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida: *m/z* (ES) 446 (MH)⁺; IP = clasificación B.
25 42: 2-(4-clorofenil)-*N*-(2-metoxietil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida: *m/z* (ES) 464 (MH)⁺; IP = clasificación C.
43: (*R*)-*N*-bencil-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida: *m/z* (ES) 496 (MH)⁺; IP = clasificación C.
30 44: (*R*)-2-(4-clorofenil)-*N*-(1-metiletil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida: *m/z* (ES) 448 (MH)⁺; IP = clasificación B.
45: (*R*)-*N*-terc-butil-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida: *m/z* (ES) 462 (MH)⁺; IP = clasificación C.
46: 2-(4-clorofenil)-*N*-etil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida: *m/z* (ES) 434 (MH)⁺; IP = clasificación B.
35 47: (*R*)-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)butanamida: *m/z* (ES) 488 (MH)⁺; IP = clasificación A.
48: 2-(4-clorofenil)-*N*-(2-cianoethyl)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida: *m/z* (ES) 459 (MH)⁺; IP = clasificación C.
49: 2-(4-clorofenil)-*N*-(2-fluoroethyl)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida: *m/z* (ES) 474 (MNa)⁺; IP = clasificación B.
40 50: 2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}-*N*-(2-feniletil)butanamida: *m/z* (ES) 532 (MNa)⁺; IP =

clasificación C.

5 51: 2-(4-clorofenil)-N-(cianometil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanamida: *m/z* (ES) 467 (MNa)⁺; IP = clasificación A.

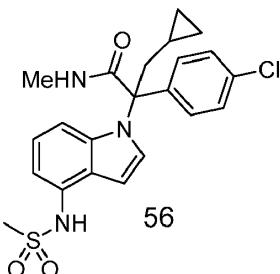
52: *N*-[2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}butanoil]glicinato de metilo: *m/z* (ES) 478 (MH)⁺; IP = clasificación B.



10 53: 2-(4-clorofenil)-3-ciano-*N*-metil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}propanamida: *m/z* (ES) 431 (MH)⁺; IP = clasificación B.

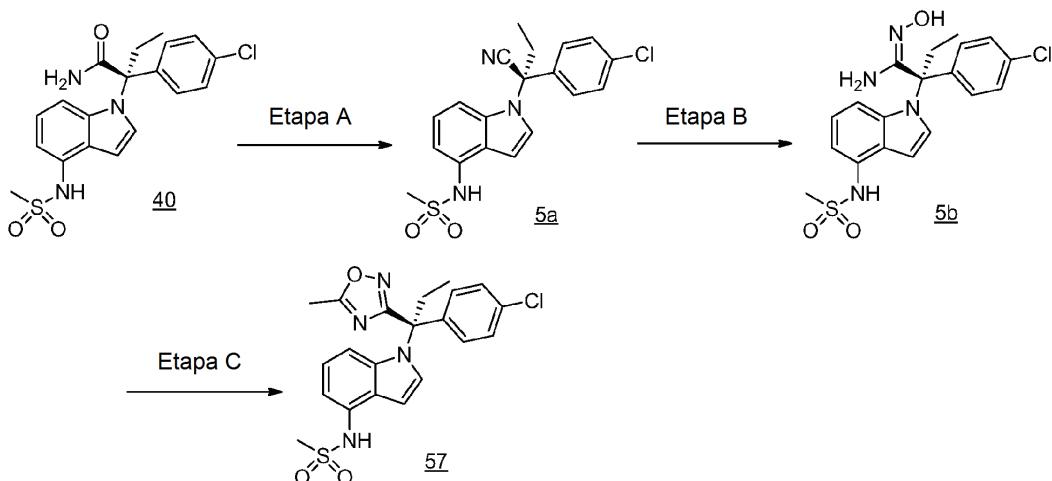
54: *N*-bencil-2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}propanamida: *m/z* (ES) 507 (MH)⁺; IP = clasificación B.

55: 2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)propanamida: *m/z* (ES) 499 (MH)⁺; IP = clasificación B.



20 56: 2-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-*N*-metil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il}propanamida: *m/z* (ES) 468 (MNa)⁺; IP = clasificación B.

Ejemplo 5



25 Etapa A: Preparación de (*R*)-*N*-(1-[1-(4-clorofenil)-1-cianopropil]-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (5a)

Se añadió cloruro cianúrico (17,3 mg, 0,094 mmol) a una solución agitada de **40** (38,0 mg, 0,094 mmol) en DMF (0,50 ml), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a t a durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente; EtOAc al 0 %-50 %/hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título **5a**. *m/z* (ES) 361

(M-CN)⁺; IP = clasificación A.

Etapa B: Preparación de (R)-(1E)-2-(4-clorofenil)-N'-hidroxi-2-[4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il]butanimidamida (5b)

5 Una mezcla de 5a (30,0 mg, 0,077 mmol), hidroxilamina (156 μ l de una solución acuosa al 50 % p/p, 2,55 mmol) y carbonato potásico (1,1 mg, 7,7 μ mol) en etanol (1,2 ml) se calentó en un reactor para microondas a 120 °C durante 10 min. Después de enfriar a t/a, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y los productos orgánicos se lavaron con salmuera, 10 se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título 5b. m/z (ES) 421 (MH)⁺.

15 Etapa C: Preparación de N-[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-1H-indol-4-il]metanosulfonamida de (R)-metilo (57)

15 Se añadió hexafluorofosfato de (benciltriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (37 mg, 0,083 mmol) a una mezcla de 5b (35 mg, 0,083 mmol), ácido acético (4,8 μ l, 0,083 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (29 μ l, 0,166 mmol) en acetonitrilo (1,50 ml). La mezcla resultante se agitó a t/a durante 30 s, y después se calentó en un reactor para microondas a 150 °C durante 20 min. Después de enfriar a t/a, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla 20 se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en fase estacionaria de YMC Pack Pro C18 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ como eluyente, TFA al 0,05 % como modificador), seguido de la liofilización de las fracciones purificadas para proporcionar el compuesto del título 57. m/z (ES) 445 (MH)⁺; IP = clasificación A

25 Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 5, se prepararon los siguientes compuestos adicionales representados en la Tabla 5:

Tabla 5

Ej.	R ⁵
58	Ph
59	
60	
61	
62	cPr

Tabla 5. Datos de ión precursor m/z (MH)⁺ e IP de ensayo primario data para los compuestos.

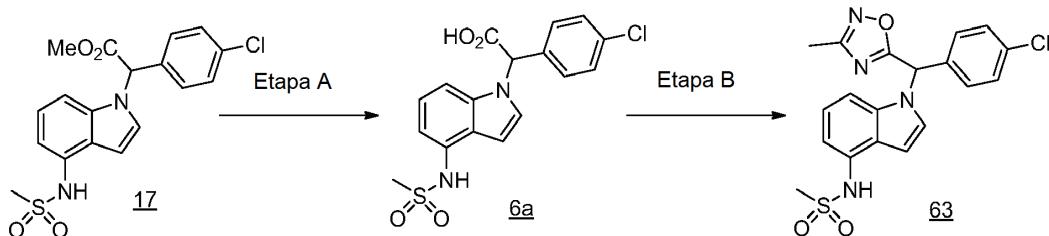
30 58: (R)-N-[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-1H-indol-4-il]metanosulfonamida: m/z (ES) 507 (MH)⁺; IP = clasificación C.

59: N-(1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil]-1H-indol-4-il)metanosulfonamida: m/z (ES) 525 (MH)⁺; IP = clasificación A.

35 60: N-(1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil]-1H-indol-4-il)metanosulfonamida: m/z (ES) 541 (MH)⁺; IP = clasificación A.

61: (R)-N-(1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil]-1H-indol-4-il)metanosulfonamida: m/z (ES) 537 (MH)⁺; IP = clasificación A.

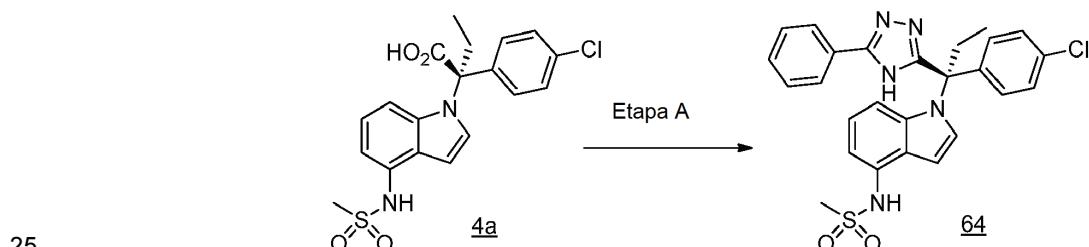
40 62: (R)-N-[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-1H-indol-4-il]metanosulfonamida: m/z (ES) 471 (MH)⁺; IP = clasificación A.

Ejemplo 65 Etapa A: Preparación de ácido (4-clorofenil){4-[(methylsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acético (6a)

El compuesto 6a se preparó a partir del compuesto 17 siguiendo procedimientos similares a los descritos previamente en el Ejemplo 4, etapa A.

10 Etapa B: Preparación de N-{1-[4-clorofenil](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida (63)

Se añadió *N*'-hidroxibencenocarboximidamida (49 mg, 0,36 mmol) a una solución agitada del compuesto 6a (90 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (91 mg, 0,48 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (44 mg, 0,29 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (50 μ l, 0,29 mmol) en DMF (2,4 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura durante 2 h, momento en el que, la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite en bruto que se disolvió en tolueno (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1 h, momento en el que, la reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en fase estacionaria de YMC Pack Pro C18 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ como eluyente, TFA al 0,05 % como modificador), seguido de la liofilización de las fracciones purificadas para proporcionar el compuesto del título 63. m/z (ES) 479 (MH^+); IP = clasificación C.

Ejemplo 725 Etapa A: Preparación de (R)-N-{1-[1-(4-clorofenil)-1-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida (64)

30 El compuesto 64 se sintetizó a partir del compuesto 4a siguiendo procedimientos similares a los presentados en el Ejemplo 6, sustituyendo *N*'-hidroxibencenocarboximidamida por yoduro de [imino(fenil)metil]hidrazinio. m/z (ES) 506 (MH^+); IP = clasificación C.

35 Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 7, se prepararon los siguientes compuestos adicionales representados en la Tabla 7:

Tabla 7

Ej.	R^5
65	Me

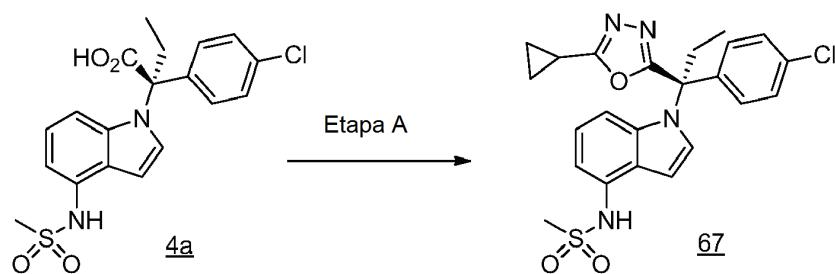
66	CF ₃
----	-----------------

Tabla 7. Datos de íon precursor m/z (MH)⁺ e IP de ensayo primario para los compuestos.

65: (R) - N -{1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propil]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida: m/z (ES) 444 (MH) $^{+}$; IP = clasificación B.

66: (R) -N-(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]propil}-1H-indol-4-il)metanosulfonamida: *m/z* (ES) 428 ($M - CF_3$)⁺; IP = clasificación B.

Ejemplo 8

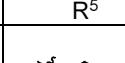
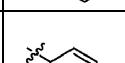
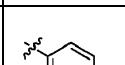


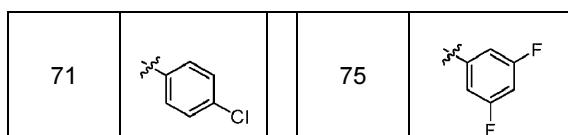
Etapa A: Preparación de (R)-N-[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-1H-indol-4-il]metanosulfonamida (67)

Una solución de 4a (60 mg, 0,147 mmol), hidrazida del ácido ciclopripilcarboxílico (15,5 mg, 0,155 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (84 mg, 0,221 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (77 μ l, 0,442 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y los productos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se disolvió en THF (2 ml).

Se añadió hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (105 mg, 0,442 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a t_a, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en fase estacionaria de YMC Pack Pro C18 (CH₃CN/H₂O como eluyente, TFA al 0,05 % como modificador), seguido de la liofilización de las fracciones purificadas para proporcionar el compuesto del título 67. m/z (ES) 471 (MH)⁺; IP = clasificación B.

30 Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 8, se prepararon los siguientes compuestos adicionales representados en la Tabla 8:

Tabla 8			
Ej. n.º 8	R ⁵	Ej. n.º 8	R ⁵
68	Me	72	
69	CF ₃	73	
70	Ph	74	

Tabla 8. Datos de ión precursor m/z (MH)⁺ e IP de ensayo primario data para los compuestos.

68: $N\{-1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-1H-indol-4-il\}metanosulfonamida$: m/z (ES) 467 (MNa)⁺; IP = clasificación B.

69: $N\{-1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil]-1H-indol-4-il\}metanosulfonamida$: m/z (ES) 499 (MNa)⁺; IP = clasificación B.

70: $N\{-1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-1H-indol-4-il\}metanosulfonamida$: m/z (ES) 529 (MNa)⁺; IP = clasificación C.

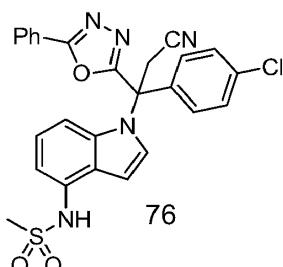
71: $N\{-1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil]-1H-indol-4-il\}metanosulfonamida$: m/z (ES) 563 (MNa)⁺; IP = clasificación A.

72: $N\{-1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil]-1H-indol-4-il\}metanosulfonamida$: m/z (ES) 547 (MNa)⁺; IP = clasificación B.

73: $N\{-1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil]-1H-indol-4-il\}metanosulfonamida$: m/z (ES) 597 (MNa)⁺; IP = clasificación B.

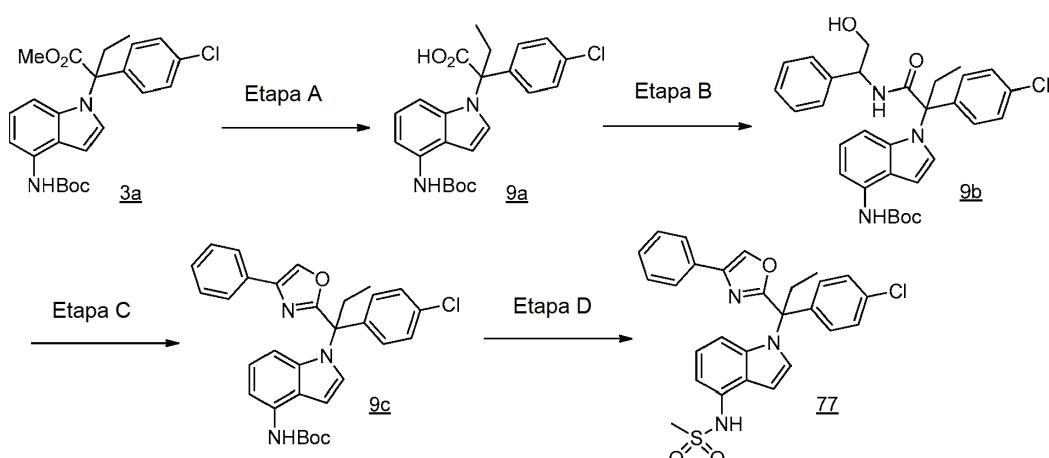
74: $N\{-1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil]-1H-indol-4-il\}metanosulfonamida$: m/z (ES) 537 (MH)⁺; IP = clasificación B.

75: $N\{-1-[1-(4-clorofenil)-1-[5-(3,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil]-1H-indol-4-il\}metanosulfonamida$: m/z (ES) 565 (MNa)⁺; IP = clasificación C.



76: $N\{-1-[1-(4-clorofenil)-2-ciano-1-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-il)ethyl]-1H-indol-4-il\}metanosulfonamida$: m/z (ES) 540 (MNa)⁺; IP = clasificación B.

Ejemplo 9



30 Etapa A: Preparación de ácido 2-{[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-indol-1-il}-2-(4-clorofenil)butanoico (9a)

El compuesto 9a se preparó a partir del compuesto 3a siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 4, etapa A, sustituyendo el compuesto 3c por el compuesto 3a. m/z (ES) 429 (MH)⁺.

Etapa_B: Preparación de (1-{2-(4-clorofenil)-1-[2-hidroxi-1-feniletil]amino}-1-oxobutan-2-il}-1H-indol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (9b)

5 El compuesto 9b se preparó a partir del compuesto 9a siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 4, etapa B, sustituyendo el compuesto 4a por el compuesto 9a. m/z (ES) 548 (MH^+).

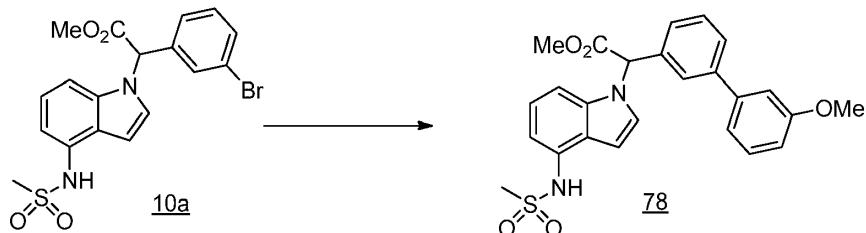
Etapa C: Preparación de {1-[1-(4-clorofenil)-1-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)propil]-1H-indol-4-il}carbamato de *terc*-butilo (9c)

10 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (46 mg, 0,109 mmol) a una solución agitada de 9b (40 mg, 0,073 mmol) en DCM (0,73 ml) a 0 °C. Despues de 2 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de tiosulfato sódico acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada en la que se había añadido trifenilfosfina (172 mg, 0,657 mmol), seguido de trietilamina (31 μl , 0,220 mmol), a yodo (28 mg, 0,110 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a ta, y despues de 1 h, se inactivó con tiosulfato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente; EtOAc al 0 %-50 %/hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título 9c. m/z (ES) 528 (MH^+).

Etapa D: Preparación de *N*-(1-[1-(4-clorofenil)-1-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)propil]-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (77)

25 El compuesto 77 se preparó a partir del compuesto 9c en dos etapas siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo el compuesto 3a por el compuesto 9c, cuyo producto se convierte en el compuesto 77 siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, etapa C. *m/z* (ES) 528 (MNa)⁺; IP = clasificación C.

Ejemplo 10



Etapa A: Preparación de (3-bromofenil){4-[{(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-*i*l}acetato de metilo (10a)

35 El compuesto 10a se preparó haciendo reaccionar inicialmente i-li con 4-nitroindol siguiendo los procedimientos como se describe en el Ejemplo 1. El producto de la reacción se hizo reaccionar en las condiciones descritas en el Ejemplo 2, etapa A, seguido del Ejemplo 2, etapa C para proporcionar el compuesto del título 10a. m/z (ES) 437 (MH^+).

Etapa B: Preparación de 2-(3'-metoxibifenil-3-il)-2-[4-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-1-il]butanoato de metilo (78)

40 Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (17 mg, 0,24 mmol) a una solución agitada de 10a (50 mg, 0,114 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (21 mg, 0,140 mmol) en dioxano (0,6 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (0,125 ml) a ta. La solución resultante se irradió en un reactor para microondas a 120 °C durante 10 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna corta de CELITE® eluyendo con EtOAc. El aceite en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en fase estacionaria de YMC Pack Pro C18 (CH₃CN/H₂O como eluyente, TFA al 0,05 % como modificador), seguido de la liofilización de las fracciones purificadas para proporcionar el compuesto del título 78. m/z (ES) 465 (M⁺); IP = clasificación C.

45

Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 10, se prepararon los siguientes compuestos adicionales representados en la Tabla 10:

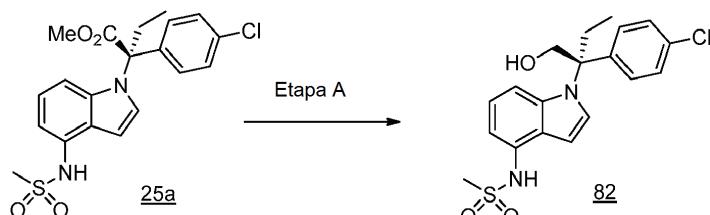
Tabla 10

Compuesto n.º	R ⁹
79	
80	
81	

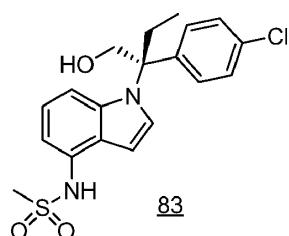
Tabla 10. Datos de ión precursor m/z (MH)⁺ e IP de ensayo primario para los compuestos

- 5 79: (2'-clorobifenil-3-il){4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetato de metilo: m/z (ES) 469 (MH)⁺; IP = clasificación C.
 80: {4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}[2'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]acetato de metilo: m/z (ES) 519 (MH)⁺; IP = clasificación C.
 10 81: {4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}[4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]acetato de metilo: m/z (ES) 519 (MH)⁺; IP = clasificación C.

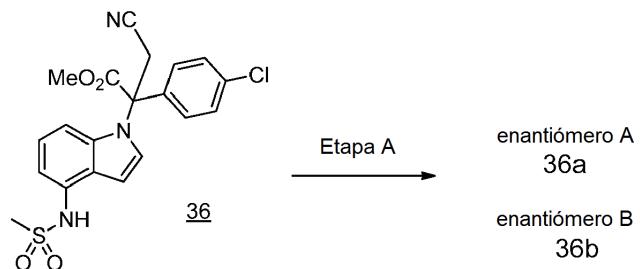
Ejemplo 11



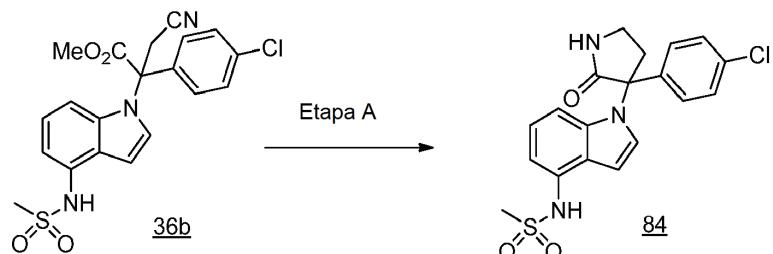
- 15 Etapa A: Preparación de (R)-N-{1-[(2R)-2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida (82)
- 20 Se añadió borohidruro de litio (15 mg, 0,713 mmol) a una solución agitada de 25a (200 mg, 0,475 mmol) en THF (2,4 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante una noche. El exceso de borohidruro de litio se inactivó mediante la adición cuidadosa de HCl 1 M, y la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente; EtOAc al 0 %-60 %/hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título 82. m/z (ES) 393 (MH)⁺; IP = clasificación A



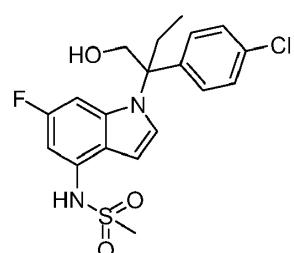
- 25 Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 11, el compuesto 83 se preparó sustituyendo el compuesto 25a por el 25b. m/z (ES) 393 (MH)⁺; IP = clasificación B.

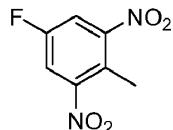
Ejemplo 12

5 Los enantiómeros 36a y 36b se separaron usando HPLC quiral preparativa de fase normal. Una solución de 36 en DCM/MeOH/acetonitrilo se inyectó sobre una columna de HPLC CHIRALCEL® OD-H (disponible en Chiral Technologies, Inc., Exton, Pa.) semi-preparativa (250 x 30 mm) (eluyendo con [(2:1) MeOH:acetonitrilo] al 40 %/CO₂ con una temperatura de columna de 35 °C a 70 ml/min con detección UV a 230 nm). Los enantiómeros se separaron con el enantiómero de elución más rápido 36a que tenía un tiempo de retención de 2,33 min y el enantiómero de elución más lento 36b que tenía un tiempo de retención de 2,93 min, con los tiempos de retención derivados de la inyección sobre una columna analítica CHIRALCEL® OD-H (4,6 x 250 mm, 2,4 ml/min, [(2:1) MeOH:acetonitrilo] al 40 %/CO₂, 35 °C). Las fracciones separadas se concentraron para proporcionar los enantiómeros 36a y 36b. En las condiciones de separación que se han citado anteriormente, se prefiere el enantiómero de elución más lento 36b para fabricar los productos finales. Para 36a: *m/z* (ES) 432 (MH)⁺; IP = clasificación C Para 36b: *m/z* (ES) 432 (MH)⁺; IP = clasificación A.

Ejemplo 13Etapa A: Preparación de *N*-(1-[3-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (84)

20 Se añadió borohidruro sódico (13 mg, 0,347 mmol) en varias porciones a una solución agitada de 36b (30 mg, 0,069 mmol) y cloruro de cobalto (II) hexahidrato (8,3 mg, 0,035 mmol) en metanol (0,35 ml), y la mezcla de reacción 25 se agitó a t a durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de HCl 1 M, y se diluyó con acetonitrilo. La solución resultante se purificó directamente por HPLC preparativa de fase inversa en una 30 columna de fase estacionaria YMC Pack Pro C18 (CH₃CN/H₂O como eluyente, TFA al 0,05 % como modificador), seguido de la liofilización de las fracciones purificadas para proporcionar el compuesto del título 84. *m/z* (ES) 404 (MH)⁺. IP = clasificación B

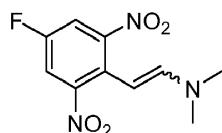
Ejemplo 14*N*-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 85)

Etapa A: 5-fluoro-2-metil-1,3-dinitrobenceno

- 5 Se añadió gota a gota ácido sulfúrico fumante (105 ml) a 4-fluoro-1-metil-2-nitrobenceno (30 g, 0,194 mol) a -5 °C ~ 0 °C y a éste se le añadió gota a gota una mezcla de ácido sulfúrico fumante (54 ml) y ácido nítrico fumante (18 ml) a -5 °C ~ 0 °C durante el periodo de 3 h. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El análisis por TLC mostró la conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (600 ml), bicarbonato sódico sat. (600 ml) y salmuera (600 ml). Se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:AE = 20:1) para proporcionar el compuesto del título.
- 10

Etapa B: 2-(4-fluoro-2,6-dinitrofenil)-N,N-dimetiletenamina

15



- 20 A una solución de 5-fluoro-2-metil-1,3-dinitrobenceno (15 g, 0,075 mol) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) se le añadió dimetilformamida dimetilacetal (89 g, 0,75 mol). La mezcla de reacción de color rojo brillante se calentó a 120 °C durante 5 h, y después se concentró al vacío para proporcionar 18 g de producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS m/z = 256,2 [M+H]⁺.

Etapa C: 6-fluoro-1*H*-indol-4-amina

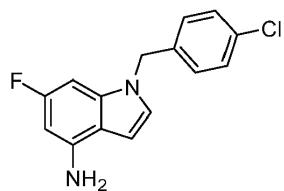
25



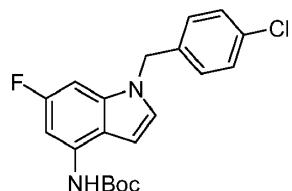
- 30 Se disolvió 2-(4-fluoro-2,6-dinitrofenil)-N,N-dimetiletenamina (18 g, 0,071 mol) en etanol (1000 ml), y se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (2,0 g). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con etanol. El filtrado se combinó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (PE:AE = 2:1) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 151,2 [M+H]⁺.

Etapa D: 1-(4-clorobencil)-6-fluoro-1*H*-indol-4-amina

35



- 40 Una mezcla de 6-fluoro-1*H*-indol-4-amina (5 g, 0,033 mol), cloruro de 4-clorobencilo (5,55 g, 0,035 mol) e hidróxido sódico (1,32 g, 0,033 mol) se calentó a 60 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en AE (150 ml) y agua (70 ml). La capa acuosa se extrajo con AE, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (PE:AE = 8:1) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 275,1 [M+H]⁺.

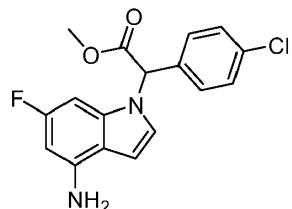
Etapa E: 1-(4-clorobencil)-6-fluoro-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 5 La mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-fluoro-1*H*-indol-4-amina (7 g, 0,026 mol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (11 g, 0,051 mol) en alcohol *t*-butílico (100 ml) se calentó a 50 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el sólido se filtró y se lavó con PE para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 375,1 [M+H]⁺.

Etapa F: ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)acético

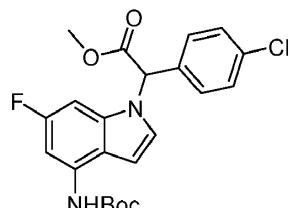
- 10
-
- A la mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-fluoro-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (8 g, 0,021 mol) en THF (300 ml) se le añadió gota a gota BuLi (2,5 M, 34 ml, 0,084 mol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min más a -78 °C. Se añadió un exceso de hielo seco y la solución se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con AE, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8 g, rendimiento del 89 %). LC/MS m/z = 363,1 [M-⁴Bu+H]⁺.

- 20 Etapa G: 2-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)acetato de metilo

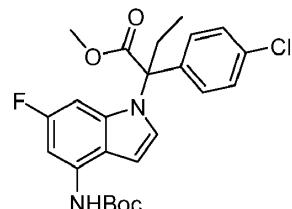


- 25 A una solución de ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)acético (8 g, 0,019 mol) en metanol (100 ml) se le añadió ácido sulfúrico (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con AE, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (5,7 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS m/z = 333,1 [M+H]⁺.

- 30 Etapa H: 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)acetato de metilo



- 35 La mezcla de 2-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)acetato de metilo (5,7 g, 0,017 mol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,4 g, 0,034 mol) en alcohol *t*-butílico (80 ml) se calentó a 50 °C durante 10 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (PE:AE = 8:1) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 377,1 [M-⁴Bu+H]⁺.

Etapa I: 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo

- 5 Se añadió gota a gota LiHMDS (20 ml, 0,020 mol) a una solución agitada de 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)acetato de metilo (4,32 g, 0,010 mol) en THF (80 ml) y HMPA (20 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h más a -78 °C. A la solución anterior se le añadió yodoetano (2,3 g, 0,015 mol). La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se agitó durante 20 min. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio sat., se extrajo con AE, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (PE:AE = 8:1) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 405,1 [M-^tBu+H]⁺.
- 10

Etapa J: 2-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo

- 15
- Se añadió rápidamente gota a gota ácido trifluoroacético (4 ml) a una solución agitada de 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (0,92 g, 2 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de bicarbonato sódico acuoso saturado seguido de la extracción con éter. Las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 361,1 [M+H]⁺.
- 20

Etapa K: 2-(4-clorofenil)-2-(6-fluoro-4-(metilsulfonamido)-1*H* indol-1-il)butanoato de metilo

- 25
-
- 30 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,23 g, 2 mmol) a una solución agitada de 2-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (0,6 g, 1,7 mmol) y 4-metilmorfolina (0,25 g, 2,5 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C. Despues de 30 min, se añadió una porción adicional de cloruro de metanosulfonilo (0,1 g, 1 mmol). Despues de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (PE:AE = 2:1) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 439,1 [M+H]⁺.
- 35

Etapa L: N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 85)

- 40 A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(6-fluoro-4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo (0,5 g, 1,14 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (1,4 ml, 1 M en THF) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a -78 °C. Los análisis por TLC y LCMS supervisaron que la reacción se había completado, después se añadió cuidadosamente una solución 3 M de HCl en la reacción para ajustar el pH = 2~3 en baño hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con AE. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhídrico. La mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (PE:AE = 2:1) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 411,1 [M+H]⁺.
- 45

5 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, pero en la etapa J reemplazando 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato con 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(2,4-diclorofenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoato de metilo, se prepararon respectivamente los compuestos 86 - 89 de la Tabla 11.

10 El compuesto 86 se obtuvo usando el enantiómero A en el Ejemplo 3, etapa D como material de partida.

10 El compuesto 88 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

15 Columna: AS-H

Fase móvil: A: Hexano, B: EtOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 1,0 ml/min

Temp. de la Columna: 40,2 °C

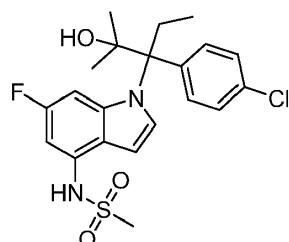
TABLA 11

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
85	B		<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida	411,1
86	A		<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1 <i>H</i> indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero)	393,1
87	B		<i>N</i> -(1-(2-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1 <i>H</i> indol-4-il)metanosulfonamida	427,1
88	A		<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 9,17 min)	394,1

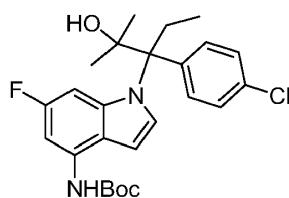
89	B		<i>N</i> -(1-(1-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida	428,1
----	---	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

Ejemplo 15***N*-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 90)**

5

**Etapa A: 1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo**

10



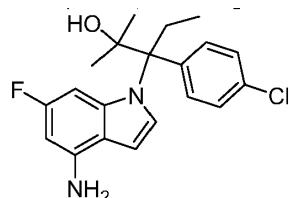
15

A una solución de 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (1,0 g, 2,17 mmol), como se describe en el Ejemplo 14 Etapa I, en éter (5 ml) se le añadió gota a gota CH_3Li (7,2 ml, 21,7 mmol, 3,0 M en éter) a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por TLC prep. (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo = 4:1) para obtener el compuesto del título. LC/MS m/z = 461,2 [M+H]⁺.

20

Etapa B: 3-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)-2-metilpentan-2-ol

20



25

Una mezcla de 1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-ylcarbamato de *terc*-butilo (250 mg, 0,543 mmol) y TFA/DCM (V/V = 1/4, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), el valor del pH se ajustó a 9~10 con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Después de la eliminación del disolvente orgánico, se obtuvo un compuesto en bruto sin purificación. LC/MS m/z = 361,2 [M+H]⁺.

30

Etapa C: *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 90)

A una mezcla del compuesto 3-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)-2-metilpentan-2-ol (176 mg, 0,489 mmol) y NMM (145 mg, 1,467 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (112 mg, 0,978 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico seco, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por TLC prep. (eluyente: acetato de etilo/petróleo = 4:1) para obtener el compuesto del título. LC/MS m/z =

438,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,02 (s, 1H), 7,57 - 7,25 (m, 4H), 6,86 (dd, *J* = 10,9, 2,1 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,61 - 2,47 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

- 5 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, pero en la etapa A reemplazando 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato con 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil) butanoato de metilo, se prepararon respectivamente los compuestos 91-93 de la Tabla 12. Además, usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, pero en la etapa C reemplazando cloruro de metanosulfonilo con cloruro de metilsulfamoílo, cloruro de dimetilsulfamoílo, se prepararon respectivamente los compuestos 94 y 95 de la Tabla 12.

El compuesto 90 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

- 15 Columna: AS-H
 Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 3,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 40 °C

El compuesto 91 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

- 20 Columna: OJ-H
 Fase móvil: A: n-Hexano, B: EtOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 1,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 40 °C

- 25 El compuesto 92 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

- Columna: OJ-H
 Fase móvil: A: n-Hexano, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 3,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 37,7 °C

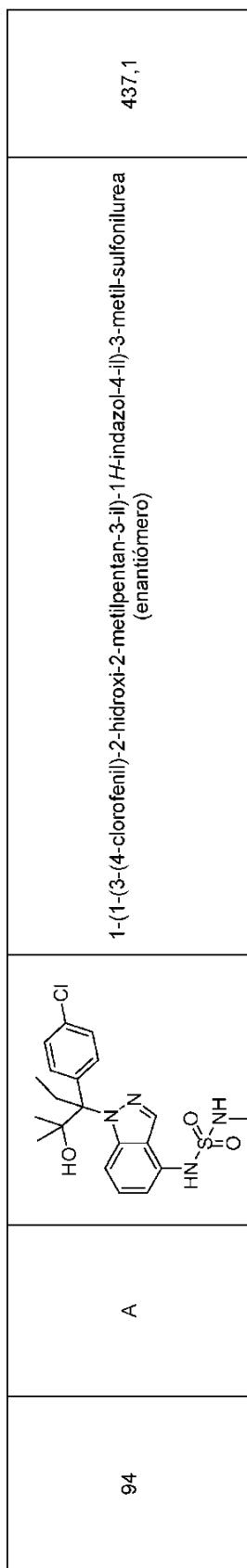
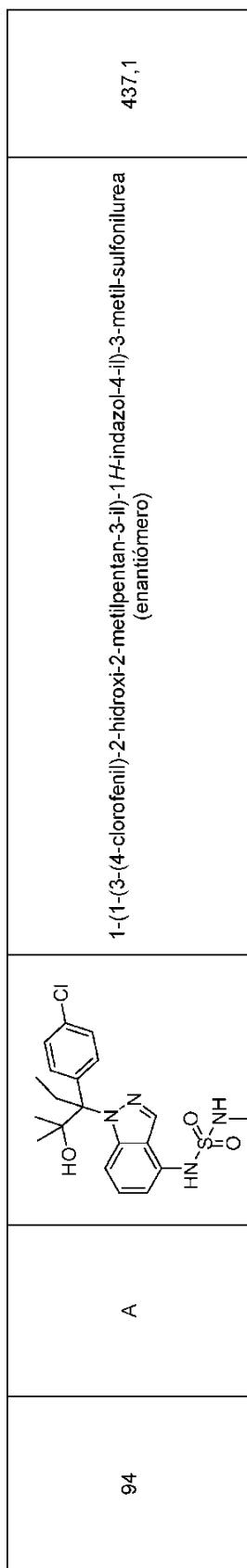
- 30 El compuesto 93 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

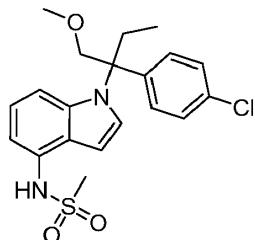
- 35 Columna: AS-H
 Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30 a 3,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 38,1 °C

El compuesto 94 y 95 se obtuvieron usando el intermedio del enantiómero A (ejemplo 18 etapa D) como material de partida.

TABLA 12

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
90	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpentan-3-yl)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methan sulfonamida (enantiómero B, t.a. = 3,11 min)	438,9
91	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)methan sulfonamida (enantiómero A, t.a. = 9,61 min)	421,1
92	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)methan sulfonamida (enantiómero A, t.a. = 2,2 min)	422,1
93	A		<i>N</i> -(1-(2-hydroxy-2-methyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)methan sulfonamida (enantiómero A, t.a. = 1,87 min)	456,1

<p>94</p> <p>A</p> 	<p>1-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxi-2-methylpentan-3-yl)-1H-indazol-4-yl)-3-methyl-sulfonilurea (enantiómero)</p> <p>437,1</p>
<p>95</p> <p>B</p> 	<p>3-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxi-2-methylpentan-3-yl)-1H-indazol-4-yl)-1,1-dimethyl- sulfonilurea (enantiómero)</p> <p>451,1</p>

Ejemplo 16N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida

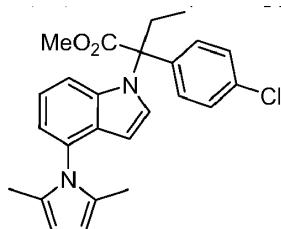
5

Etapa A: 2-(4-amino-1H-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo

10

Una mezcla de 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1H-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (500 mg), como se describe en el Ejemplo 3 Etapa A, en 10 ml de HCl 4 N/MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en AE (30 ml) y el valor del pH se ajustó a 9 ~ 10 con NaHCO₃ ac. saturado. Las capas orgánicas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el producto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. LC/MS m/z = 343,2 [M+H]⁺.

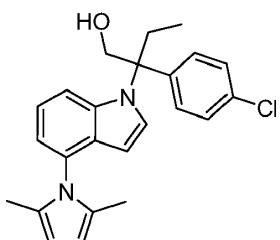
15

Etapa B: 2-(4-clorofenil)-2-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-1-il)butanoato de metilo

20

Una mezcla de 2-(4-amino-1H-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (140 mg), hexano-2,5-diona (166 mg) y ácido 4-metilbencenosulfónico (3 mg) en tolueno (5 ml) se agitó a la temperatura de refluxo durante 30 min. Se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5-15 % en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS m/z = 421,2 [M+H]⁺.

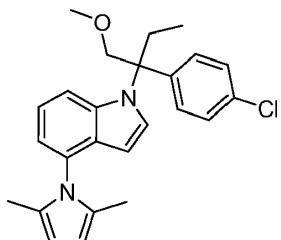
25

Etapa C: 2-(4-Clorofenil)-2-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-1-il)butan-1-ol

30

A una suspensión de LiBH₄ (22 mg) en THF (3 ml) se le añadieron MeOH (32 mg, 5,43 mmol) y una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-1-il)butanoato de metilo (105 mg) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25-35 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS m/z = 393,2 [M+H]⁺.

35

Etapa D: 1-(2-(4-Clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol

- 5 Una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-1-il)butan-1-ol (89 mg) en DMF seca (3 ml) se trató por NaH (al 60 % en aceite, 18 mg) a 0 °C durante 30 min, y después se añadió yodometano (97 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 10 LC/MS m/z = 407,1 [M+H]⁺.

Etapa E: 1-(2-(4-Clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-1*H*-indol-4-amina

- 15 A la mezcla de 1-(2-(4-clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol (70 mg) en etanol/H₂O (3 ml/l ml) se le añadieron NH₂OH-HC (178 mg) y trietilamina (87 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h en un baño de aceite, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhídrico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20 - 40 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. LC/MS m/z = 329,1 [M+H]⁺.
- 20

Etapa F: N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

- 25 A una mezcla de 1-(2-(4-clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-1*H*-indol-4-amina (30 mg) y 4-metilmorfolina (46 mg) en DCM (3 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (16 mg). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 - 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 407,1 [M+H]⁺.
- 30

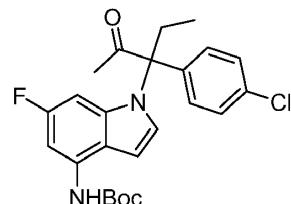
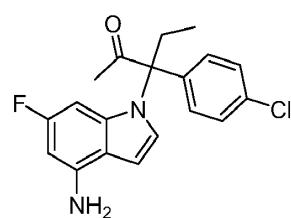
Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero en la etapa A reemplazando 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo con 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo se preparó el compuesto 97 de la Tabla 13.

- 35
- El compuesto 96 y el compuesto 97 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quirales que se indican a continuación:

- 40 Columna: OZ-H
 Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 3,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 40,2 °C

TABLA 13

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
96	A		<i>N</i> -(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-methoxibutan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 2,36 min)	407,1
97	A		<i>N</i> -(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-methoxibutan-2-yl)-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 3,24 min)	408,1

Ejemplo 175 *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida (Compuesto 98)Etapa A: 1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo10 Ambos productos 1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo y 1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo se obtuvieron en el Ejemplo 15, etapa A.15 Etapa B: 3-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)pentan-2-ona20 El uso del mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 15, etapa B pero reemplazando el 1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo con 1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo, dio el compuesto del título. LC/MS m/z = 345,2 [M+H]⁺.Etapa C: *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida (Compuesto 98)25 El uso del mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 15, etapa C pero reemplazando 3-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)-2-metilpentan-2-ol con 3-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)pentan-2-ona, dio el compuesto del título. LC/MS m/z = 423,2 [M+H]⁺.30 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, pero en la etapa A reemplazando 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato con 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo, 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de

metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoato de metilo, se prepararon respectivamente los compuestos 99-104 de la Tabla 14. Además, usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, pero en la etapa C reemplazando cloruro de metanosulfonilo con cloruro de metilsulfamoilo, se preparó el compuesto 105 de la Tabla 14.

El compuesto 100 y el compuesto 101 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

10 Columna: OJ-H
 Fase móvil: A: Hexano, B: MeOH, A:B = 60:40 a 3,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 40,7 °C

15 El compuesto 102 y el compuesto 103 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: AD-H
 Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 85:15 a 3,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 41,3 °C

20 El compuesto 104 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: OJ-H
 Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 3,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 39,9 °C

25 El compuesto 105 se obtuvo usando el enantiómero A en el Ejemplo 18 etapa D como material de partida.

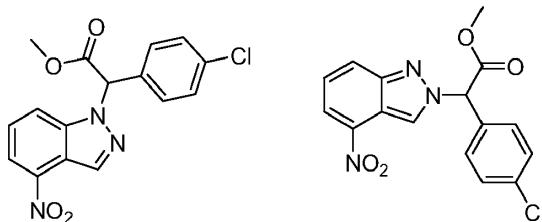
TABLA 14

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
98	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-oxopentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-1)metanosulfonamida	423,1
99	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-oxopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida	405,1
100	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-oxopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 2,85 min)	406,1

101	B		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-oxopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero B, t.a. = 3,79 min)	406,1
102	B		<i>N</i> -(1-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 3,74 min)	439,1
103	B		<i>N</i> -(1-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero B, t.a. = 4,69 min)	439,1
104	B		<i>N</i> -(1-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 1,81 min)	440,1
105	A		1-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-oxopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-3-methylsulfonilurea (enantiómero)	421,1

Ejemplo 18*N*-1{1-[3-(4-chlorophenyl)-2-hidroxipentan-3-il]-1*H*-indazol-4-il}metanosulfonamida (Compuesto 106)

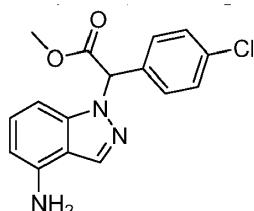
5

Etapa A: La mezcla de 2-(4-chlorofenil)-2-(4-nitro-1*H*-indazol-1-il)acetato de metilo y 2-(4-chlorofenil)-2-(4-nitro-2*H*-indazol-2-il)acetato de metilo

Un matraz se cargó con K_2CO_3 (85 g, 613 mmol) en CH_3CN (500 ml) y después se añadió una solución de 4-nitro-1*H*-indazol (50 g, 307 mmol) en CH_3CN (500 ml). Después de la solución se agitó durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-2-(4-clorofenil)acetato de metilo (100 g, 379 mmol), como se describe en el Ejemplo 1 Etapa A, en CH_3CN (250 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche y después se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró y el residuo (aceite de color negro) se congeló para dar un sólido. Se añadió éter (150 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, se filtró y el sólido se lavó con PE (100 ml). El compuesto en bruto del título (39 g, 37 %) se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: 2-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)acetato de metilo

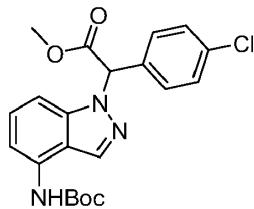
10



La mezcla del producto de la Etapa A (39 g, 113 mmol) se disolvió en etanol (400 ml), y se cargó con platino al 10 % sobre carbono (4,0 g). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente 2 días. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con etanol. El filtrado se combinó y se evaporó al vacío. El producto en bruto (22 g, 62 %) se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS m/z = 316,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: 2-(4-(tert-butoxycarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)acetato de metilo

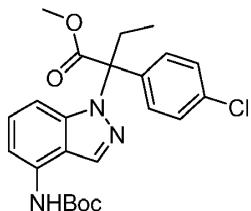
20



El compuesto de la etapa B (22 g, 70 m ml) y $(Boc)_2O$ (30 g, 140 mmol) se disolvieron en dioxano (260 ml). Después, a la mezcla se le añadió Na_2CO_3 ac. sat. (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en $EtOAc$ (500 ml), se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (PE:AE = 20:1 a 8:1) para dar el compuesto del título (23 g, 80 %) LC/MS m/z = 416,1 $[M+H]^+$.

Etapa D: 2-(4-(tert-butoxycarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo

30



El compuesto de la etapa C (1 g, 2,4 m ml) y EtI (42 mg, 2,6 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (10 ml) y después se añadió NaH (144 mg, 3,6 mmol, 60 %) a la mezcla lentamente a 0 °C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó por NH_4Cl saturado (10 ml), se extrajo con AE, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (PE:AE = 20:1 a 5:1 para dar el compuesto del título (0,608 g, 57 %). LC/MS m/z = 444,1 $[M+H]^+$. Los dos enantiómeros se separaron por separación quiral SFC.

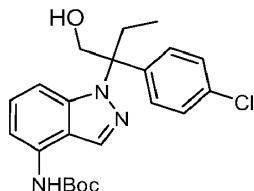
40 El enantiómero A y el enantiómero B se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: AD-H

Fase móvil: A: CO_2 , B: $MeOH$, A:B = 80:20 a 1,0 ml/min

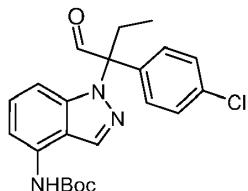
45 Temp. de la Columna: 38,3 °C

enantiómero A, t.a. = 3,71 min, enantiómero B, t.a. = 4,73 min

Etapa E: 1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 5 A una solución de 2-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il]-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (3,5 g, 7,90 mmol), en THF (140 ml) a 0 °C se le añadió LiBH₄ (0,7 g, 31,6 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche a TA. Después, se inactivó cuidadosamente con NH₄Cl saturado (200 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto deseado. LC/MS m/z = 416,3 [M+H]⁺.

10

Etapa F: 1-[2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il]-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

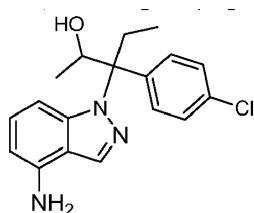
- 15 A una solución de peryodinano de Dess-Martin (8,12 g, 19,15 mmol) en DCM (90 ml) a 0 °C se le añadió una solución de 1-[2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il]-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,18 g, 7,67 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se dejó en agitación a ta durante 2 horas. Después, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0-10 %/hexanos) para proporcionar el producto deseado.

20

Etapa G: 1-[3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il]-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 25 A una solución de 1-[2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il]-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,50 g, 6,05 mmol) en THF anhídrico (50 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (2,5 M en éter, 7,3 ml, 18,15 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min más a 0 °C, después se añadió NH₄Cl saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con AE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto deseado.

30

Etapa H: 3-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-3-(4-clorofenil)pentan-2-ol

- 35 El uso del mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 15, etapa B pero reemplazando el 1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo con 1-[2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il]-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo, dio el compuesto del título.

Etapa I: N-(1-(3-(4-clorofenil-2-hidroxipentan-3-il-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida

El uso del mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 15, pero en la etapa C reemplazando el 3-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)-2-metilpentan-2-ol con 3-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-3-(4-clorofenil)pentan-2-ol, dio el compuesto del título. LC/MS m/z = 408,2 [M+H]⁺.

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, pero en la etapa E reemplazando 2-[4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il]-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo con 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(2,4-diclorofenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(2,4-diclorofenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoato de metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoato de metilo, se prepararon respectivamente los compuestos 108-117 de la Tabla 15. Además, usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, pero en la etapa E reemplazando cloruro de metanosulfonilo con cloruro de metilsulfamoilo y cloruro de dimetilsulfamoilo, se prepararon respectivamente el compuesto 118 y el compuesto 119 de la Tabla 15.

El compuesto 106 y el compuesto 107 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: IC
Fase móvil: A: Hexano, B: EtOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 1,0 ml/min
Temp. de la Columna: 40 °C

El compuesto 108 y el compuesto 109 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: IA
Fase móvil: A: Hexano, B: EtOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 1,0 ml/min
Temp. de la Columna: 30 °C

El compuesto 111 se obtuvo siguiendo las condiciones de separación quiral:

Columna: IA
Fase móvil: A: Hexano, B: EtOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 1,0 ml/min
Temp. de la Columna: 30 °C

El compuesto 113 y el compuesto 114 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

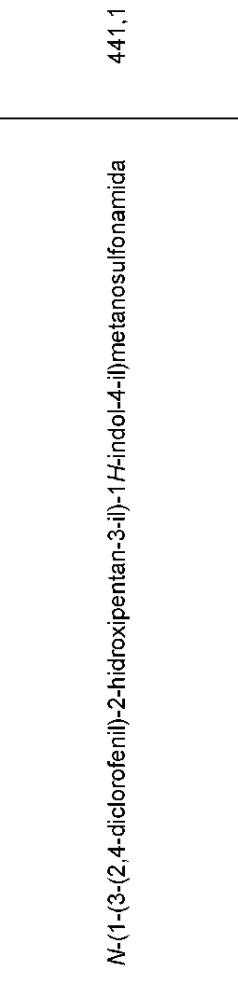
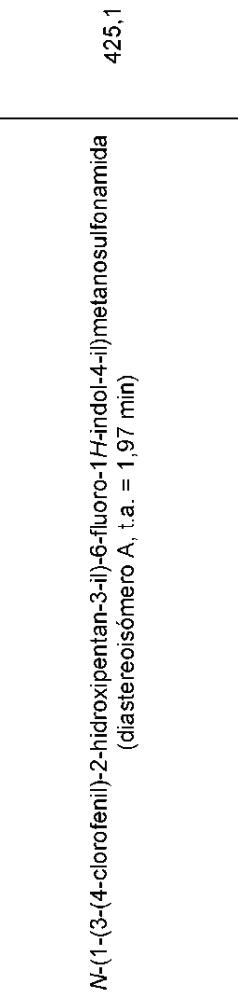
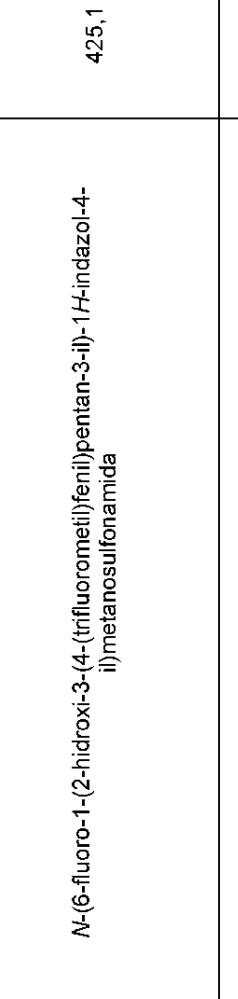
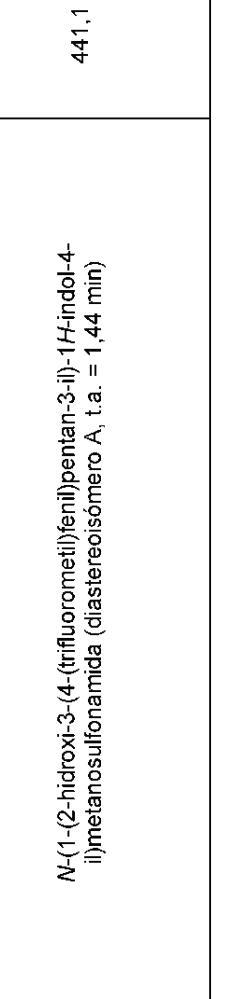
Columna: AD-H
Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 50:50 a 3,0 ml/min
Temp. de la Columna: 38,4 °C

El compuesto 115, 116 y el compuesto 117 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

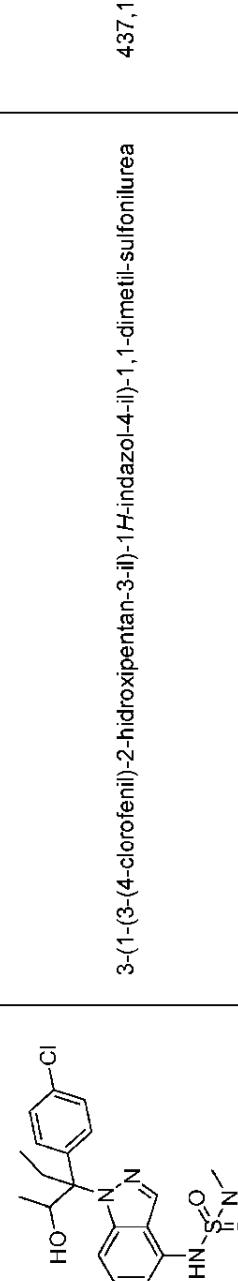
Columna: AS-H
Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 93:7 a 3,0 ml/min
Temp. de la Columna: 41,3 °C

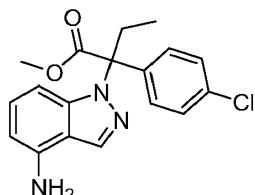
TABLA 15

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
106	A		$N\{1-[3\text{-(4-chlorophenyl)-2-hydroxipentan-3-yl]-1}H\text{-indazol-4-yl}\}\text{metanosulfonamida}$ (diastereoisómero A, t.a. = 6,39 min)	408,2
107	A		$N\{1-[3\text{-(4-chlorophenyl)-2-hydroxipentan-3-yl]-1}H\text{-indazol-4-yl}\}\text{metanosulfonamida}$ (diastereoisómero B, t.a. = 11,71 min)	408,2
108	A		$N\{1\text{-(3\text{-(4-chlorophenyl)-2-hydroxipentan-3-yl)-1}H\text{-indol-4-yl}\}\text{metanosulfonamida}$ (diastereoisómero A, t.a. = 8,27 min)	407,1
109	A		$N\{1\text{-(3\text{-(4-chlorophenyl)-2-hydroxipentan-3-yl)-1}H\text{-indol-4-yl}\}\text{metanosulfonamida}$ (diastereoisómero B, t.a. = 21,59 min)	407,1

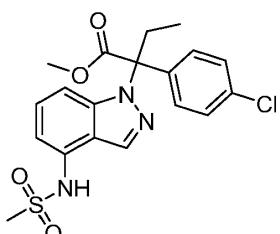
110	A		<i>N</i> -(3-(2,4-dichlorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida	441,1
111	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (diastereoisómero A, t.a. = 1,97 min)	425,1
112	A		<i>N</i> -(6-fluoro-1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida	425,1
113	A		<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (diastereoisómero A, t.a. = 1,44 min)	441,1

114	A		<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida (diastereoisómero B, t.a. = 2,52 min) 441,1
115	A		<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)metanosulfonamida (diastereoisómero A, t.a. = 4,91 min) 442,1
116	A		<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)metanosulfonamida (diastereoisómero C, t.a. = 5,35 min) 442,1
117	A		<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)metanosulfonamida (diastereoisómero D, t.a. = 6,05 min) 442,1

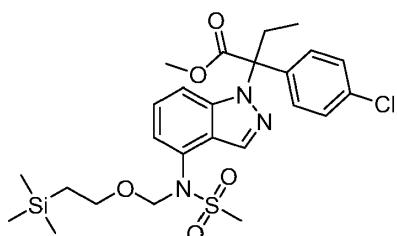
118	A	 <p>1-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxipentan-3-yl)-1<i>H</i>-indazol-4-yl)-3-methyl-sulfonilurea</p>	423,1
119	A	 <p>3-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxipentan-3-yl)-1<i>H</i>-indazol-4-yl)-1,1-dimethyl-sulfonilurea</p>	437,1

Ejemplo 20N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopropil)propil)-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 120)5 Etapa A: 2-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo

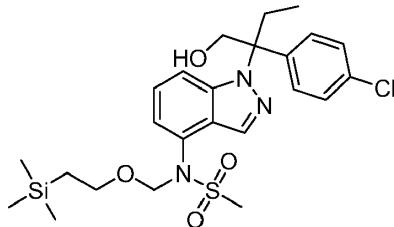
10 Una mezcla de 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (3,0 g, 6,8 mmol), como se describe en el Ejemplo 18 Etapa D, en HCl 4 N/MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Despues de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo (80 ml), el valor del pH se ajustó a 9~10 con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Despues de la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC/MS m/z = 344,1 [M+H]⁺.

15 Etapa B: 2-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indazol-1-il)butanoato de metilo

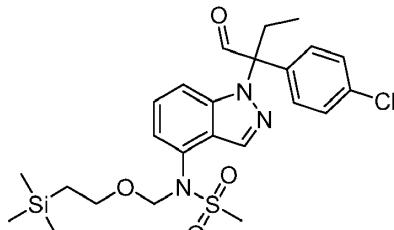
20 A una mezcla de 2-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (1,0 g, 2,9 mmol) y NMM (0,9 g, 8,7 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota MsCl (0,4 g, 3,2 mmol). Despues, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se inactivó con una solución saturada de NH4Cl, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: PE/AE = 4/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS m/z = 422,1 [M+H]⁺.

Etapa C: 2-(4-clorofenil)-2-(4-(N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metil sulfonamido)-1*H*-indazol-1-il)butanoato de metilo

30 Una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indazol-1-il)butanoato de metilo (500 mg, 1,19 mmol) en THF seco (8 ml) se trató por NaH (95 mg, 2,38 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C durante 30 min, y despues se añadió gota a gota (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (295 mg, 1,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se inactivó con una solución saturada de NH4Cl, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico seco, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 6/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS m/z = 551,8 [M+H]⁺.

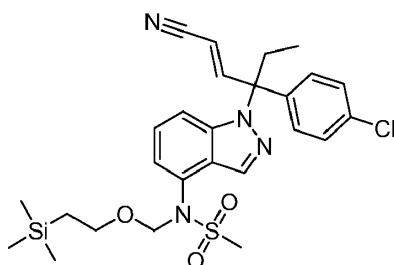
Etapa D: N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1H-indazol-4-il)-N-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)metanosulfonamida

- 5 A una suspensión de LiBH₄ (120 mg, 5,43 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron MeOH (174 mg, 5,43 mmol) y una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(4-(N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)butanoato de metilo (600 mg, 1,09 mmol) en THF (8 ml) después. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 3/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS m/z = 524,2 [M+H]⁺.
- 10

Etapa E: N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il)-1H-indazol-4-il)-N-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)metanosulfonamida

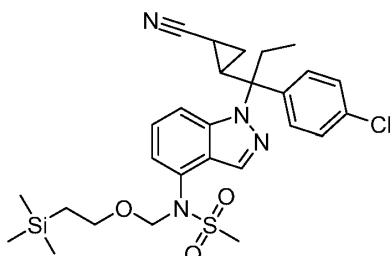
- 15
- Una solución de N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1H-indazol-4-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida (560 mg, 1,07 mmol) en DCM (10 ml) se añadió en una porción a peryodinano de Dess-Martin (590 mg, 1,39 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 8/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS m/z = 522,1 [M+H]⁺.

- 20
- 25 Etapa F: (E)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1H-indazol-4-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida



- 30 A una mezcla de cianometilfosfonato de dietilo (20 mg, 0,12 mmol), LiCl (5 mg, 0,12 mmol) y DBU (18 mg, 0,12 mmol) en MeCN (2 ml) se le añadió una solución de N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il)-1H-indazol-4-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida (50 mg, 0,10 mmol) en MeCN (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 6/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 545,2 [M+H]⁺.

Etapa G: *N*-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopropil)propil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida



5 A una suspensión de NaH (22 mg) en DMSO anhídrico (0,9 ml) se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (128 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h hasta que la solución se volvió transparente. Después, se añadió la solución de (E)-*N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1*H*-indazol-4-il)-*N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil metanosulfonamida (42 mg) en DMSO anhídrico (0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La solución se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico seco, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 4/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 559,2 [M+H]⁺.

10

15 Etapa H: *N*-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopropil)propil)-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 120)

Una mezcla de *N*-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopropil)propil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida (14 mg) en 2 N HCl /EtOH (1 ml/1 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhídrico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando una columna de gel de sílice (PE/AE = 3/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. LC/MS m/z = 429,1 [M+H]⁺.

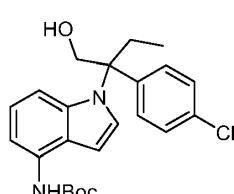
TABLA 17

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
120	A		<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopropil)propil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida	429,1

25 **Ejemplo 21**

N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-cianobutan-2-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

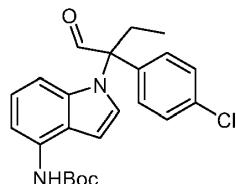
30 Etapa A: 1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butílico



35 A una solución de 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (5 g, 11,3 mmol), como se describe en el Ejemplo 3 Etapa A, en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (644 mg, 16,95 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió cuidadosamente agua (10 ml), y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (30/1 a

10/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfó incoloro. LC/MS m/z = 359,9 [M-*t*Bu+H]⁺.

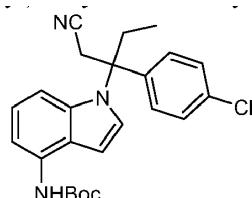
Etapa B: 1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



Al producto de la Etapa A (2 g, 4,82 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,06 g, 7,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (30/1 a 15/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfó incoloro. LC/MS m/z = 357,9 [M-*t*Bu+H]⁺.

10

Etapa C: 1-(2-(4-clorofenil)-1-cianobutan-2-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

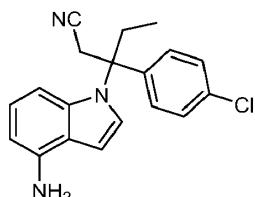


20

A una suspensión de *t*-BuOK (683 mg, 6,10 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de isocianuro de tosilmetilo (239 mg, 1,22 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se trató gota a gota con una solución del producto de la Etapa B (419 mg, 1,02 mmol) en THF (10 ml), y se continuó agitando durante 1,5 horas a -78 °C. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió metanol (100 ml). La mezcla se filtró a través de una columna corta de gel de sílice y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (40 ml), y después se añadió *t*-BuOK (137 mg, 1,22 mmol). La mezcla resultante se calentó a refljo durante 30 minutos. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (20/1 a 5/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 446,1 [M+Na]⁺.

25

Etapa D: 3-(4-amino-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)pentanonitrilo



35

La mezcla del producto de la Etapa C (250 mg, 0,59 mmol) y HCl 4 N/MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), el valor del pH se ajustó a 9~10 con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Después de la eliminación del disolvente orgánico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 324,1 [M+H]⁺.

Etapa E: N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-cianobutan-2-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

40

A una solución del producto de la Etapa D (170 mg, 0,52 mmol) y *N*-metilmorfolina (105 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (89 mg, 0,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por TLC PREP. eluyendo con PE/AE (3/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfó incoloro. LC/MS m/z = 402,1 [M+H]⁺.

45

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, pero en la etapa A reemplazando 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato con 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo, 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de

metilo, 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoato de metilo, se prepararon respectivamente los compuestos 123-126 de la Tabla 18.

5 El compuesto 121 y el compuesto 122 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: RegisCell-OD
 Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 60:40 a 1,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 39,9 °C

10 El compuesto 123 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: AD-H
 Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 55:45 a 3,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 39,7 °C

15 El compuesto 124 y el compuesto 126 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

20 Columna: OJ-H
 Fase móvil: A: n-Hexano, B: EtOH, A:B = 70:30 a 1,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 40 °C

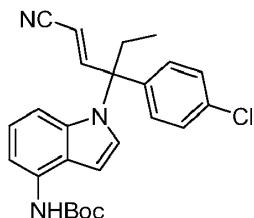
TABLA 18

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
121	A		<i>N</i> -(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-cianobutan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 2,23 min)	402,1
122	A		<i>N</i> -(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-cianobutan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero B, t.a. = 3,32 min)	402,1
123	A		<i>N</i> -(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-cianobutan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 3,28 min)	403,1

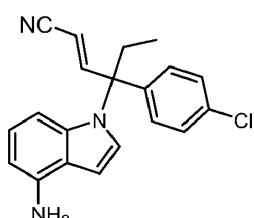
124	B		<i>N</i> -(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-cyanobutan-2-yl)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 4,77 min)	420,1
125	A		<i>N</i> -(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-cyanobutan-2-yl)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero B, t.a. = 9,89 min)	420,1
126	A		<i>N</i> -(1-(1-ciano-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)butan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida	436,1

Ejemplo 22(E)-N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cianopent-1-en-3-yl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida (Compuesto 127)

5

Etapa A: 1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cianopent-1-en-3-yl)-1*H*-indol-4-ylcarbamato de (E)-terc-butilo

- 10 A una mezcla de cianometilfosfonato de dietilo (145 mg, 0,76 mmol), LiCl (43 mg, 1,01 mmol) y DBU (255 mg, 1,01 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió una solución de 1-(2-(4-chlorophenyl)-1-oxobutan-2-yl)-1*H*-indol-4-ylcarbamato de *terc*-butilo (210 mg, 1,02 mmol), como se describe en el Ejemplo 21 Etapa B, en acetonitrilo (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el volátil se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (10/1 a 3/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS *m/z* = 458,1 [M + Na]⁺.
- 15

Etapa B: (E)-4-(4-amino-1*H*-indol-1-yl)-4-(4-chlorophenyl)hex-2-enenitrilo

Una mezcla del producto de la Etapa A (177 mg, 0,406 mmol) y HCl 4 N/MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 336,1 [M +H]⁺.

5 Etapa C: (E)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida

A una mezcla del compuesto de la etapa B (123 mg, 0,367 mmol) y NMM (74 mg, 0,734 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (62 mg, 0,550 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (10/1 a 3/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 436,1 [M +Na]⁺.

10 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, pero en la etapa A reemplazando 1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobután-2-il)-1H-indol-4-ilcarbamato de terc-butilo con 1-(2-(4-metoxifenil)-1-oxobután-2-il)-1H-indol-4-ilcarbamato de terc-butilo, 1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobután-2-il)-1H-indazol-4-ilcarbamato de terc-butilo, 1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobután-2-il)-6-fluoro-1H-indazol-4-ilcarbamato de terc-butilo, se prepararon respectivamente los compuestos 128-130 de la Tabla 19. Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, pero en la etapa A reemplazando cianometilfosfonato de dietilo con 1-cianoethylfosfonato de dietilo, se preparó el compuesto 131.

15 20

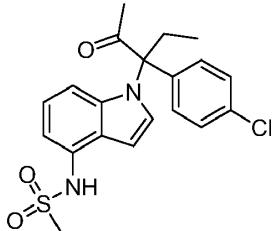
TABLA 19

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
127	A		(E)-N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cyanopent-1-en-3-yl)-1H-indol-4-yl)metanosulfonamida	414,1
128	A		(E)-N-(1-(1-ciano-3-(4-methoxyphenyl)pent-1-en-3-yl)-1H-indol-4-yl)metanosulfonamida	410,1
129	A		(E)-N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cyanopent-1-en-3-yl)-1H-indazol-4-yl)metanosulfonamida	415,1
130	A		(E)-N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cyanopent-1-en-3-yl)-6-fluoro-1H-indazol-4-yl)metanosulfonamida	433,1

131	A	<p>The structure shows a 1H-indol-4-yl group attached to a central carbon atom. This carbon is also bonded to a 3-(4-chlorophenyl)-5-cianohex-4-en-3-yl group, a methylene group, and a sulfonamido group (HN-SO2-). The double bond in the hexenyl side chain is either in the Z or E configuration.</p>	<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-5-cianohex-4-en-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida (Z y E)	428,1
-----	---	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

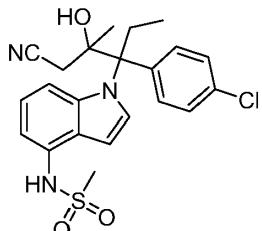
Ejemplo 23*N*-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-ciano-2-metilpent-1-en-3-yl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida (Compuesto 132)

5

Etapa A: *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-yl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida

10 A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(4-(metsulfonamido)-1*H*-indol-1-yl)butanoato de metilo (1 g, 2,38 mmol), como se describe en el Ejemplo 3 Etapa C, en THF (30 ml) se le añadió gota a gota CH₃Li (3,2 ml, 4,76 mmol, 1,5 M en éter) a 0 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (15/1 a 6/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. LC/MS m/z = 427,1 [M +Na]⁺.

15

Etapa B: *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-ciano-2-hidroxi-2-metilpentan-3-yl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida

20 A una solución de acetonitrilo (244 mg, 5,94 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,6 ml, 6,5 mmol, 2,5 M en hexano) a -78 °C. Después de agitar durante 0,5 h, a la mezcla se le añadió una solución del producto de la Etapa A (480 mg, 1,19 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 h, y después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (15/1 a 4/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. LC/MS m/z = 468,0 [M +Na]⁺.

25

Etapa C: *N*-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-ciano-2-metilpent-1-en-3-yl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida (Compuesto 132)

30 Una mezcla del producto de la Etapa B (200 mg, 0,449 mmol), TFAA (283 mg, 1,35 mmol), trietilamina (136 mg, 1,35 mmol) y DMAP (165 mg, 1,35 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por TLC PREP. eluyendo con PE/AE (3/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. LC/MS m/z = 450,0 [M +Na]⁺.

35

TABLA 20

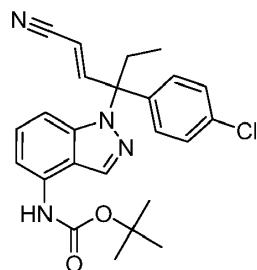
Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+Na] ⁺
132	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-Chlorofenil)-1-ciano-2-metilpent-1-en-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (<i>E</i>)	450,0

Ejemplo 245 (E)-4-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-4-(4-chlorofenil)hex-2-enenitrilo (Compuesto 133)

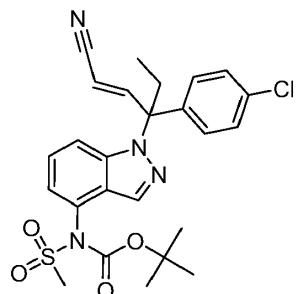
10 El uso del mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 22, pero en la etapa A reemplazando el 1-(2-(4-chlorofenil)-1-oxobutan-2-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo con 1-(2-(4-chlorofenil)-1-oxobutan-2-il)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo, 1-(2-(4-chlorofenil)-1-oxobutan-2-il)-6-fluoro-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo, dio el compuesto 133 y el compuesto 134.

TABLA 21

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
133	B		(E)-4-(4-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-il)-4-(4-chlorophenyl)hex-2-enenitrilo	337,1
134	B		(E)-4-(4-amino-6-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-1-il)-4-(4-chlorophenyl)hex-2-enenitrilo	355,1

Ejemplo 2515 1-(3-(4-chlorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1*H*-indazol-4-il(metilsulfonil) carbamato de (*E*-*terc*-butilo (Compuesto 135)Etapa A: 1-(3-(4-chlorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de (*E*-*terc*-butilo

20 A una mezcla de cianometilfosfonato de dietilo (305 mg), LiCl (74 mg) y DBU (327 mg) en MeCN (15 ml) se le añadió una solución de 1-(3-(4-chlorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de (*E*-*terc*-butilo (600 mg), como se describe en el Ejemplo 18 Etapa F, en MeCN (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 6/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 437,1 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1*H*-indazol-4-il)-*N*-(2-(trimetilsilil) etoxi)metil)metanosulfonamida

- 5 Una solución de 1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de (*E*)-*terc*-butilo (50 mg, 1,19 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se trató mediante NaH (9 mg, 60 % en aceite) a 0 °C durante 30 min, y después se añadió cloruro de metanosulfonilo (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 6/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 515,2 [M+H]⁺.
- 10

TABLA 22

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
135	A		<i>N</i> -(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-hydroxybutan-2-yl)-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)- <i>N</i> -((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)metanosulfonamida (<i>E</i>)	515,2

Ejemplo 26

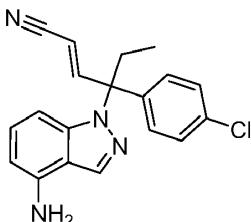
(E)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida
(Compuesto 136)

5

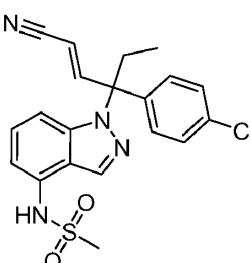
El uso del mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 22, etapa C pero reemplazando el *(E*)-4-(4-amino-1*H*-indol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitrilo con *(E*)-4-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indazol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitrilo, dio el compuesto 136.

TABLA 23

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS m/z $[M+H]^+$
136	A		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cianopent-1-en-3-yl)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)- <i>N</i> -(methylsulfonyl)metanosulfonamida	511.1

Ejemplo 27*N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida5 Etapa A: (*E*)-4-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitrilo

10 Una mezcla de (*E*)-terc-butil 1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de metilo (500 mg), como se describe en el Ejemplo 25 Etapa A, en 15 ml de HCl 4 N/MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en AE (30 ml) y el valor del pH se ajustó a 9~10 con NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (NH₄HCO₃ al 0,05 % en H₂O - MeCN) para dar el producto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. LC/MS m/z = 337,2 [M+H]⁺.

15 Etapa B: (*E*)-*N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida

20 A una mezcla de (*E*)-4-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitrilo (130 mg) y NMM (117 mg) en DCM (5 ml) se le añadió MsCl (53 mg). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico seco, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: PE/AE = 5/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS m/z = 415,2 [M+H]⁺.

Etapa C: *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida

30 Una mezcla de (*E*)-*N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida (60 mg) y Pd al 10 %/C en AE (4 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ durante 16 h. La mezcla se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS m/z = 417,2[M+H]⁺.

35 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, pero en la etapa B reemplazando (*E*)-4-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitrilo con (*E*)-4-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-4-(4-metoxifenil)hex-2-enenitrilo, (*E*)-4-(4-amino-1*H*-indol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitrilo, (*E*)-4-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)hex-2-enenitrilo, (*E*)-4-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitrilo, (*E*)-4-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indazol-1-il)-4-fenilhex-2-enenitrilo, (*E*)-4-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indazol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitrilo, se prepararon los compuestos 139-145 respectivamente.

40 El compuesto 137 y el compuesto 138 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: AS-H
Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 60:40 a 3,0 ml/min
45 Temp. de la Columna: 38,8 °C

El compuesto 140 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: AD-H
Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 60:40 a 3,0 ml/min

Temp. de la Columna: 38,6 °C

El compuesto 141 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

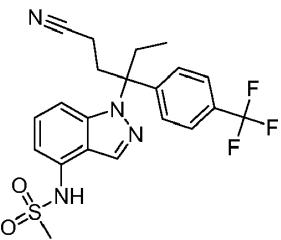
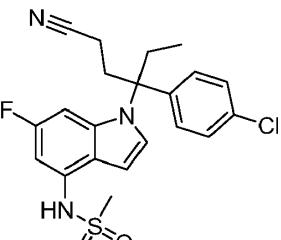
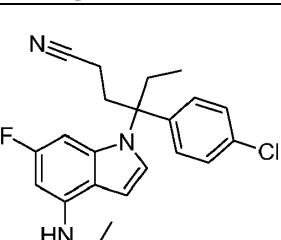
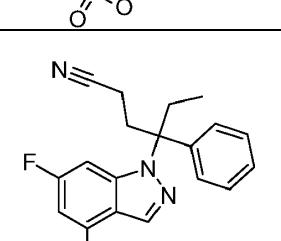
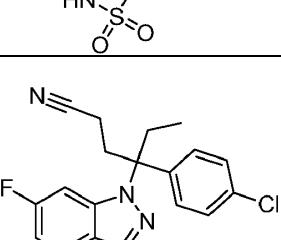
5 Columna: AD-H
 Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 93:7 a 2,97 ml/min
 Temp. de la Columna: 40,1 °C

10 El compuesto 142 y el compuesto 144 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

15 Columna: AS-H
 Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 50:50 a 3,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 39,9 °C

TABLA 24

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
137	B		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cyanopentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 2,4 min)	417,2
138	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cyanopentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero B, t.a. = 3,94 min)	417,2
139	A		<i>N</i> -(1-(1-ciano-3-(4-methoxyphenyl)pentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida	412,2
140	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cyanopentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 3,57 min)	416,1

141	A		<i>N</i> -(1-(1-ciano-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 4,91 min)	451,1
142	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cyanopentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 2,12 min)	434,1
143	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cyanopentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero B, t.a. = 2,85 min)	434,1
144	A		<i>N</i> -(1-(1-ciano-3-phenylpentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida	401,1
145	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cyanopentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida	435,1

Ejemplo 28*N*-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-ciano-2-oxopentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 146)

5

Etapa A: *N*-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-ciano-2-oxopentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metano-sulfonamida

A una solución de acetonitrilo (180 mg, 4,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió BuLi (1,9 ml, 4,8 mmol, 2,5 M en hexano) a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, a la mezcla se le añadió una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo (840 mg, 2,0 mmol, Enantiómero A), como se describe en el Ejemplo 3 etapa D, en tetrahidrofurano (3 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h más, y después se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (5/1 a 3/1, v/v) para conseguir el

compuesto del título en forma de un sólido amorfó incoloro (Enantiómero A). LC/MS $m/z = 429,8[M+H]^+$.

TABLA 25

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS $m/z [M+H]^+$
146	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-Chlorofenil)-1-ciano-2-oxopentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero)	429,8

5 **Ejemplo 29**

N-(1-(1-(4-Chlorofenil)-1-(3-ciano-4,5-dihidrofuran-2-yl)propil)-1*H*-indol-4-yl)metano-sulfonamida (Compuesto 147)

10 A una solución de *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-ciano-2-oxopentan-3-yl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida (50 mg, 0,116 mmol, enantiómero A), como se describe en el Ejemplo 28 etapa A, en DMF (2 ml) se le añadió NaH (9 mg, 0348 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C. Despues de agitar durante 30 min, a la mezcla se le añadió 1,2-dibromoetano (22 mg, 0,116 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h más, y despues se inactivó con agua (15 ml), y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (5/1 a 3/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfó incoloro. LC/MS $m/z = 456,1 [M+H]^+$.

TABLA 26

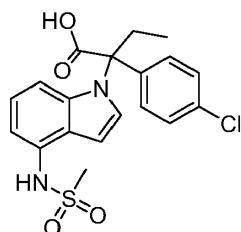
Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS $m/z [M+H]^+$
147	B		<i>N</i> -(1-(1-(4-Chlorofenil)-1-(3-ciano-4,5-dihidrofuran-2-yl)propil)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero)	456,1

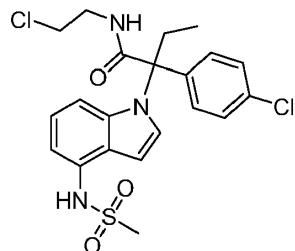
20 **Ejemplo 30**

N-(2-cloroethyl)-2-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-yl)butanamida (Compuesto 148)

Etapa A: ácido 2-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-yl)butanoico

25 Una mezcla de 2-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-yl)butanoato de metilo (840 mg, 2 mmol), como se describe en el Ejemplo 3 etapa C, y LiOH 2 M (5 ml) en metanol (5 ml) se calentó a 50 °C durante 5 h. La reacción se acidificó con HCl 1 M y el volátil se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (80 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. LC/MS 407,0 (M+1).



Etapa B: *N*-(2-cloroethyl)-2-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)butanamida

- 5 Una mezcla del producto de la Etapa A (40 mg, 0,1 mmol), HATU (57 mg, 0,15 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 0,2 mmol) y 2-cloroetanamina (16 mg, 0,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto en bruto se purificó por CombiFlash (Fase móvil: acetonitrilo/agua (TFA al 0,03 %)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfio. LC/MS m/z = 467,9[M+H]⁺.

- 10 Siguiendo el mismo procedimiento para la preparación del EJEMPLO 30 etapa B, pero usando 2-aminoacetonitrilo en lugar de 2-cloroetanamina, se obtuvo el compuesto 149 de la Tabla 27.

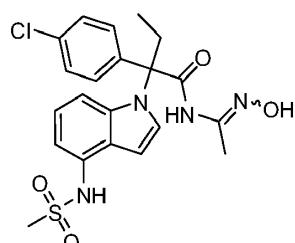
TABLA 27

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
148	B		<i>N</i> -(2-cloroethyl)-2-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1 <i>H</i> -indol-1-il)butanamida (enantiómero)	456,1
149	A		2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(cianometil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1 <i>H</i> -indol-1-il)butanamida	445,1

Ejemplo 31

N-(1-(4-clorofenil)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 150)

- 20 Etapa A: 2-(4-clorofenil)-*N*-(1-(hidroxiimino)ethyl)-2-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)butanamida



- 25 A una solución de ácido 2-(4-clorofenil)-2-[4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il]butanoico (200 mg, 0,49 mmol), como se describe en el Ejemplo 30 Etapa A, en THF (5 ml), se le añadió EDCI (141 mg, 0,74 mmol), trietilamina (75 mg, 0,74 mmol) y HOBT (13 mg, 0,098 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se añadió N-

hidroxiacetimidamida (73 mg, 1,47 mmol). Después de 4 horas, la mezcla resultante se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con AE (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Etapa B: *N*-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

10 Una solución de 2-(4-clorofenil)-*N*-(1-(hidroxiimino)etil)-2-(4-(metsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)butanamida (148 mg, 0,32 mmol) en THF (5 ml) se calentó a 70 °C durante 2 días. Después, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/hexanos), después por separación quiral siguiendo las condiciones a continuación proporcionando el compuesto del título en forma de un enantiómero individual.

15 El uso del mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 31, pero reemplazando la *N*'-hidroxiacetimidamida en la etapa A con *N*'-hidroxipropionimidamida, dio el compuesto del título 151. El compuesto 150 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

20 Columna: OJ-H

Fase móvil: A: n-Hexano, B: EtOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 1,0 ml/min

Temp. de la Columna: 40 °C

El compuesto 151 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

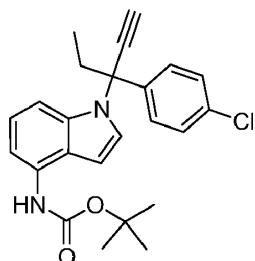
25 Columna: AS-H

Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 3,0 ml/min

Temp. de la Columna: 39,8 °C

TABLA 28

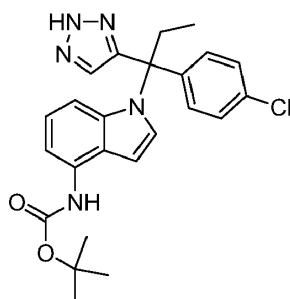
Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
150	A		<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 13,95 min)	445,1
151	A		<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 2,84 min)	458,9

Ejemplo 32*N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-ethyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 152)*5 *Etapa A: 1-(3-(4-clorofenil)pent-1-in-3-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo*

10 Una mezcla de 1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,21 mmol), como se describe en el Ejemplo 21 Etapa B, y 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (244 mg, 1,27 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura durante 4 horas. Después de eliminar el disolvente al vacío, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

*Etapa B: 1-(1-(4-clorofenil)-1-(2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo*

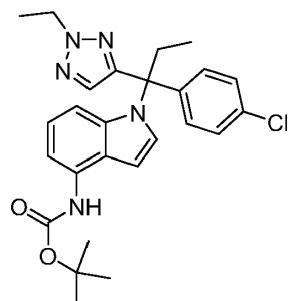
15



20 Una solución de 1-(3-(4-clorofenil)pent-1-in-3-yl)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,5 mmol) en trimetilsilil azida (3 ml) se calentó a 100 °C en microondas durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con AE. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron, y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 75 %/hexanos) para proporcionar el producto del título.

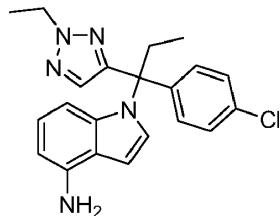
*Etapa C: 1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-ethyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo*

25



30 A una solución de 1-(1-(4-clorofenil)-1-(2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,33 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato potásico (91 mg, 0,66 mmol) y yodoetano (62 mg, 0,40 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con AE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron, y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/hexanos) para proporcionar el producto del título.

35

Etapa D: 1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-ethyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)-1*H*-indol-4-amina

- 5 El uso del mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 14, etapa G pero reemplazando el ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)acético con 1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-ethyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo, dio el compuesto del título.

Etapa E: *N*-(1-(4-clorofenil)-1-(2-ethyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 152)

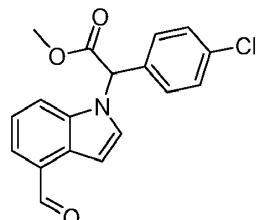
- 10 El uso del mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 14, etapa K pero reemplazando el 2-(4-amino-6-fluoro-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo con 1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-ethyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil)-1*H*-indol-4-amina, dio el compuesto del título.

15

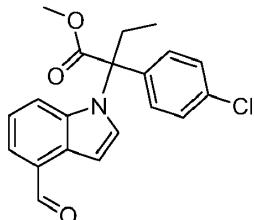
Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
152	A		<i>N</i> -(1-(4-chlorophenyl)-1-(2-ethyl-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)propyl)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida	480,1

Ejemplo 332-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo (Compuesto 153)

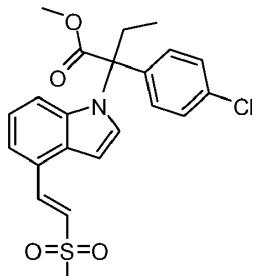
- 20 Etapa A: 2-(4-clorofenil)-2-(4-formil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo



- 25 A una solución de 1*H*-indolo-4-carbaldehído (2,0 g, 13,79 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (0,66 g, 16,55 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-2-(4-clorofenil)-acetato de metilo (4,67 g, 17,92 mmol) en DMF (20 ml). La reacción se dejó calentar a t. y se agitó durante 1 h más. Después, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se interrumpió con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.
- 30

Etapa B: 2-(4-clorofenil)-2-(4-formil-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo

- 5 A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(4-formil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (2,34 g, 7,17 mmol) en THF (60 ml) y HMPA (15 ml) se le añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF, 11,0 ml, 11 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min antes de añadir yodoetano (1,23 g, 7,88 mmol). Después de agitar durante 30 min más a 0 °C, la mezcla se diluyó con EtOAc (120 ml) y después se inactivó con agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0-15 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.
- 10

Etapa C: 2-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(metilsulfonil)vinil)-1*H*-indol-1-il)butanoato de (*E*)-metilo

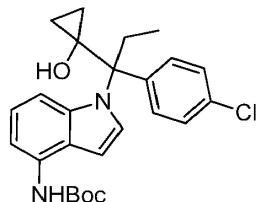
- 15 A una solución de metilsulfonilmethylfosfonato de dietilo (1,05 g, 4,56 mmol) en CH₃CN (30 ml) a TA se le añadieron LiCl (0,16 g, 3,80 mmol) y DBU (2,40 g, 9,56 mmol). Después de 5 min, se añadió gota a gota una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(4-formil-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo (1,35 g, 3,80 mmol) en CH₃CN (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a TA. Después, se diluyó con DCM (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 432,0[M+H]⁺.
- 20

Etapa D: 2-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo

- 25 A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(metilsulfonil)vinil)-1*H*-indol-1-il)butanoato de (*E*)-metilo (1,18 g, 2,73 mmol) en EtOAc (50 ml) se le añadió Pd/C (10 % sobre carbono, 0,2 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 434,1[M+H]⁺.
- 30

TABLA 30

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
153	A		2-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(metilsulfonil)etil)-1 <i>H</i> -indol-1-il) butanoato de metilo	434,1

Ejemplo 34*N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxiciclopropil)propil)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 154)*5 *Etapa A: 1-(1-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxiciclopropil)propil)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo*

10 A una solución de 2-{4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1*H*-indol-1-il}-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (0,44 g, 1 mmol), como se describe en el Ejemplo 3 etapa A, en THF (20 ml) se le añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,3 g, 1 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Después, se añadió bromuro de etilmagnesio 3 N en éter (1,8 ml, 5 mmol) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 1 h y la reacción se agitó durante 30 min más a esta temperatura. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla final se diluyó con AE, se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con AE y DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluido con 95:5 de hexanos/AE a AE) para dar el compuesto del título. LC/MS m/z = 441,0[M+H]⁺.

15

*Etapa B: 1-(1-(4-amino-1*H*-indol-1-il)-1-(4-clorofenil)propil)ciclopropanol*

20 El compuesto de la etapa A (96 mg, 0,22 mmol) se trató con 10 ml de una solución HCl 4 N/MeOH durante una noche. Los disolventes se retiraron a presión reducida para dar el producto de color blanco. LC/MS m/z = 341,0[M+H]⁺.

25 *Etapa C: N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxiciclopropil)propil)-1*H*-indol-4-il) metanosulfonamida*

30 A una mezcla del compuesto de la etapa B (83 mg, 0,22 mmol) y NMM (44 mg, 0,44 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (37 mg, 0,3 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 419,1[M+H]⁺.

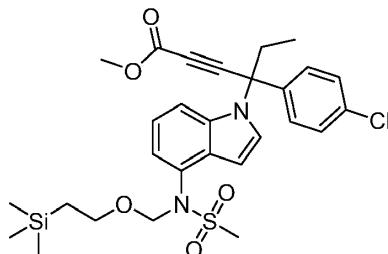
35 El compuesto 154 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: OD-H
 Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30 a 3,0 ml/min
 Temp. de la Columna: 40,2 °C

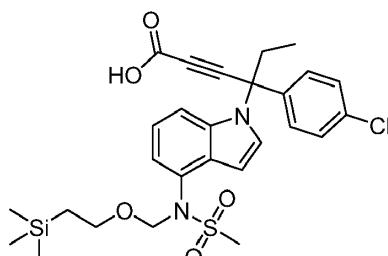
40

TABLA 31

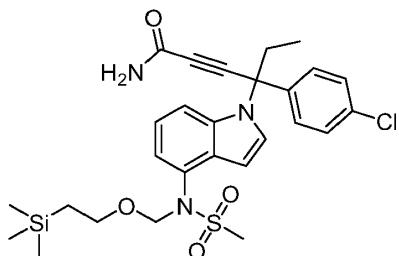
Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
154	A		<i>N</i> -(1-(1-(4-chlorophenyl)-1-(1-hydroxicyclopropyl)propyl)-1 <i>H</i> -indol-4-il) metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 3,32 min)	419,1

Ejemplo 355 *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-in-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamidaEtapa A: 4-(4-clorofenil)-4-(4-(*N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)hex-2-inoato de metilo

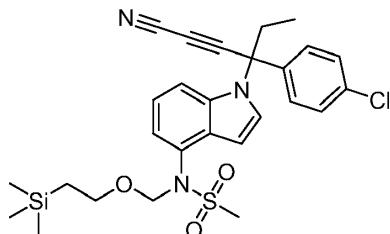
10 A una solución del compuesto *N*-(1-(3-(4-clorofenil)pent-1-in-3-il)-1*H*-indol-4-il)-*N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida (2,9 g, 5,6 mmol, enantiómero A), como se describe en el Ejemplo 55 Etapa A, en THF seco (10 ml) se le añadió BuLi (4,5 ml, 11,2 mmol, 2,5 M en hexano) a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, a la mezcla se le añadió carboncloridato de metilo (0,88 ml, 6,2 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h más y después se inactivó con NH₄Cl saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Despues de la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se purificó por cromatografía en columna (AE/PE = 1:10) para obtener el compuesto del título. LC/MS m/z = 597,0 [M+Na]⁺.

15 Etapa B: ácido 4-(4-clorofenil)-4-(4-(*N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)hex-2-inoico

20 A una solución del compuesto de la etapa A (100 mg, 0,17 mmol, enantiómero A) en MeOH (5 ml) se le añadieron H₂O (1 ml), LiOH (72 mg, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Despues de la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se disolvió con H₂O (5 ml) y se ajustó a pH = 4 con HCl 1 M, después se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico seco y después se filtró. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título. LC/MS m/z = 583,0 [M+Na]⁺.

Etapa C: 4-(4-clorofenil)-4-(4-(N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)hex-2-inamida

- 5 A una solución del producto de la etapa B (40 mg, 0,071 mmol, enantiómero A) en DMF (5 ml) se le añadieron DIPEA (18 mg, 0,142 mmol), HATU (40 mg, 0,11 mmol), NH₄Cl (38 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Después de la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se disolvió con H₂O (20 ml), se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por TLC prep. (AE/PE = 2:1) para obtener el compuesto del título. LC/MS m/z = 582,0 [M+Na]⁺.

10 Etapa D: N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-in-3-il)-1*H*-indol-4-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida

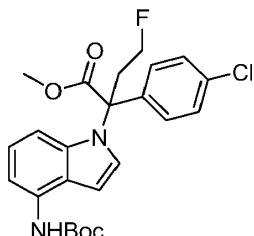
- 15 A una solución del producto de la etapa C (20 mg, 0,036 mmol, enantiómero A) en piridina (5 ml) se le añadió POCl₃ (0,05 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El residuo se purificó por CombiFlash (Fase móvil: MeOH/H₂O (0,08 % de NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título. LC/MS m/z = 564,0 [M+Na]⁺.

20 Etapa E: N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-in-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

- 20 A una solución del producto de la etapa D (15 mg, 0,028 mmol, enantiómero A) en EtOH (2 ml) se le añadió HCl 2 N (0,5 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. El producto volátil se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por CombiFlash (Fase móvil: MeOH/H₂O (0,08 % de NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título. LC/MS m/z = 412,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,62 (a, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

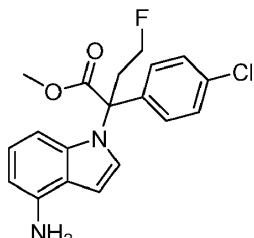
25 TABLA 53

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
155	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-cianopent-1-in-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero)	412,1

Ejemplo 362-(4-clorofenil)-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo (Compuesto 156)5 Etapa A: 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)-4-fluorobutanoato de metilo

10 A una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (22 mg, 0,55 mmol) en DMF anhidra (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)acetato de metilo (207 mg, 0,5 mmol), como se describe en el Ejemplo 2 etapa B, en DMF anhidra (2 ml) y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A esta mezcla se le añadió 1-fluoro-2-yodoetano (17,4 mg, 1 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El producto volátil se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (10/1 a 3/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 405,1[M+H]⁺.

15

Etapa B: 2-(4-amino-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)-4-fluorobutanoato de metilo

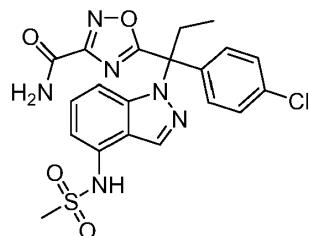
20 Una mezcla del producto de la Etapa A (100 mg, 0,217 mmol) y HCl 4 N/MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. LC/MS m/z = 361,1[M+H]⁺.

25 Etapa C: 2-(4-clorofenil)-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo

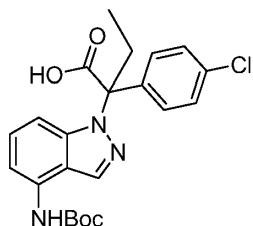
30 A una mezcla del compuesto de la etapa B (68 mg, 0,189 mmol) y NMM (38 mg, 0,37 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (32 mg, 0,283 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (10/1 a 3/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 439,0[M+H]⁺.

TABLA 33

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
156	A	 	2-(4-clorofenil)-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonamido)-1 <i>H</i> -indol-1-il)butanoato de metilo	439,0

Ejemplo 375-(1-(4-clorofenil)-1-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indazol-1-il)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

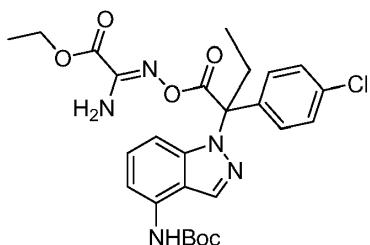
5

Etapa A: ácido 2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoico

10

Se disolvió 2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil) butanoato de metilo (0,5 g, 1,13 mmol) (intermedio del enantiómero A), como se describe en el ejemplo 18 etapa D, como se describe en el Ejemplo 18 etapa D, en una mezcla de 1,4-dioxano (1,0 ml) y agua (0,25 ml) seguido de la adición de LiOH (0,27 g, 11,26 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas, y después se concentró para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y se acidificó con una solución ac. 1 N de HCl (11,3 ml) para dar un precipitado de color blanco. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título. LC/MS m/z = 430,1[M+H]⁺.

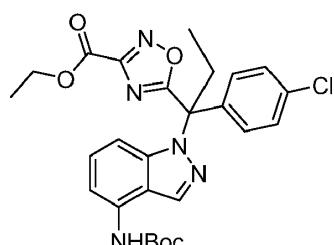
15

Etapa B: 2-amino-2-(((2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoil)oxi)imino)acetato de etilo

20

A una suspensión de ácido 2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoico de la Etapa A anterior (0,16 g, 0,37 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,13 g, 0,78 mmol) para dar una solución transparente. La mezcla se agitó durante 7,5 horas a TA seguido de la adición de 2-oximinooxamato de etilo (0,13 g, 0,93 mmol). Despues de agitar a TA durante una noche, la mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se concentró. El producto en bruto resultante se disolvió de nuevo en una mezcla de acetonitrilo y agua y se secó en un liofilizado para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS m/z = 544,1[M+H]⁺.

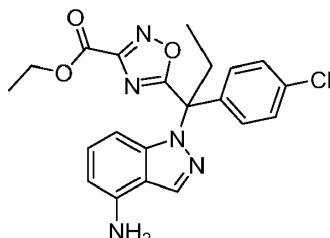
25

Etapa C: 5-(1-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-1*H*-indazol-1-il)-1-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

30

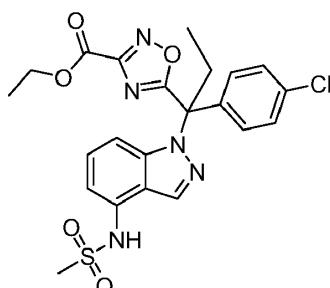
5 A una solución del producto de la Etapa B anterior (0,18 g, 0,33 mmol) en piridina (9,0 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (0,25 g, 1,65 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 7 horas, se agitó a 35 °C durante una noche, y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. LC/MS m/z = 526,1[M+H]⁺.

10 Etapa D: 5-(1-(4-amino-1*H*-indazol-1-il)-1-(4-clorofenil(propil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



15 A una solución del producto de la Etapa C anterior (0,083 g, 0,16 mmol) y anisol (0,068 g, 0,63 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió TFA (0,18 g, 1,58 mmol). Después de la agitación durante una noche a TA, la mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió de nuevo en una mezcla de acetonitrilo y agua seguido de la adición de una solución acuosa 1 N de HCl (0,16 ml). La solución se secó en un liofilizado para dar el compuesto del título en bruto. LC/MS m/z = 426,1[M+H]⁺.

20 Etapa E: 5-(1-(4-clorofenil)-1-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indazol-1-il)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



25 A una solución del producto de la Etapa D anterior (0,080 g, 0,17 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,035 g, 0,35 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,019 g, 0,17 mmol) a 0 °C. Después de agitar a TA durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con dioxano/agua, se acidificó con TFA y se purificó directamente por RP-HPLC para dar el compuesto del título. LC/MS m/z = 504,1[M+H]⁺.

30 Etapa F: 5-(1-(4-clorofenil)-1-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indazol-1-il)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

35 El producto de la Etapa E anterior (0,015 g, 0,030 mmol) se disolvió en una solución 7 N de amoniaco en metanol (2,6 ml). Después de agitar a TA durante 45 min, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano/agua, se acidificó con TFA, y se purificó directamente por RP-HPLC para dar el compuesto del título. LC/MS m/z = 475,0[M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 8,34 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H); 6,48-6,45 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 3 H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

TABLA 34

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
157	B		5-(1-(4-chlorophenyl)-1-(4-(methylsulfonamido)-1 <i>H</i> -indazol-1-il)propyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (enantiómero)	475,0

Ejemplo 38*N*-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-ciano-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida

- 5 A una solución del producto del Ejemplo 37 etapa F anterior (6,8 mg, 0,014 mmol) en piridina (1,0 ml) se le añadió POCl_3 (32,8 mg, 0,28 mmol) a 0 °C. Después de agitar a TA durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con dioxano/agua, se acidificó con TFA y se purificó directamente por RP-HPLC para dar el compuesto del título. LC/MS m/z = 457,1[M+H]⁺.

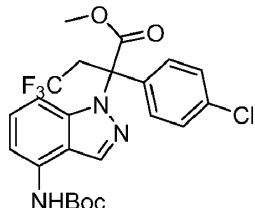
10

TABLA 35

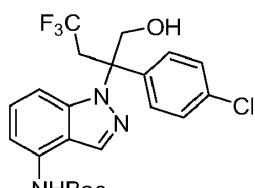
Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
158	A		<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-ciano-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero)	457,1

Ejemplo 39*N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 159)

15

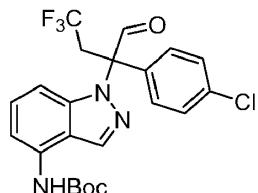
Etapa A: 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo

- 20 Un matraz se cargó con NaH (580 mg, 14,4 mmol, 60 % en aceite) y después una solución de 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-il)-2-(4-clorofenil)acetato de metilo (3 g, 7,22 mmol), como se describe en el Ejemplo 18 Etapa C, y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (3,35 g, 14,4 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 498,1[M+H]⁺.
- 25

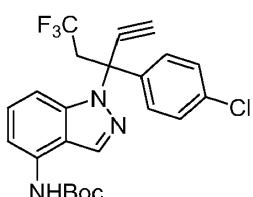
Etapa B: 1-(2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-hidroxibután-2-il)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

30

- 35 A una solución del producto de la Etapa A (300 mg, 0,6 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LiAlH₄ (38 mg, 0,96 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se inactivó con H₂O (5 ml), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Después del disolvente se retiró, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (AE/PE = 1:3) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 470,1[M+H]⁺.

Etapa C: 1-(2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-il)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

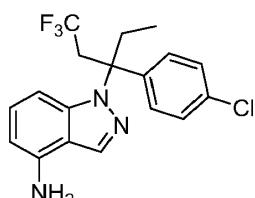
- 5 A una solución del producto de la Etapa B (200 mg, 0,42 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió en una porción peryodinano de Dess-Martin (350 mg, 0,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a durante 0,5 h, después se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (AE/PE = 1:8) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 468,2[M+H]⁺.
- 10

Etapa D: 1-(3-(4-clorofenil)-5,5,5-trifluoropent-1-in-3-il)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 15 A una solución del producto de la Etapa C (120 mg, 0,25 mmol) en metanol (5 ml) se le añadieron K_2CO_3 (69 mg, 0,5 mmol), 1-díazoo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (96 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Despues de la eliminación del disolvente orgánico, al residuo se le añadió H_2O (10 ml), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. El disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (AE/PE = 1:8) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 464,1[M+H]⁺.
- 20

Etapa E: 1-(3-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 25 A una solución del producto de la Etapa D (100 mg, 0,21 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió PtO_2 (10 mg, 0,044 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 durante 2 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 468,1[M+H]⁺.

Etapa F: 1-(3-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1*H*-indazol-4-amina

- 35 Una mezcla del producto de la Etapa E (80 mg, 0,17 mmol) y HCl 4 N/MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Despues de la eliminación del disolvente, el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 368,1[M+H]⁺.

Etapa G: N-(1-(3-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1*H*-indazol-4-il)metanosulfonamida

- 40 A una mezcla del producto de la Etapa F (50 mg, 0,13 mmol) y NMM (31 mg, 0,3 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (20 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se

inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC prep. (Fase móvil: acetonitrilo/agua (TFA al 0,03 %)) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 446,1 [M+H]⁺.

5

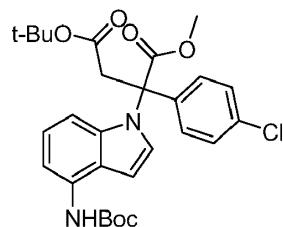
TABLA 36

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
159	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-1,1,1-trifluoropentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indazol-4-yl)metanosulfonamide	446,1

Ejemplo 40

10 *N*-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-hidroxipentan-3-yl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida

Etapa A: 1-metil 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-yl)-2-(4-clorofenil)succinato de 4-terc-butilo

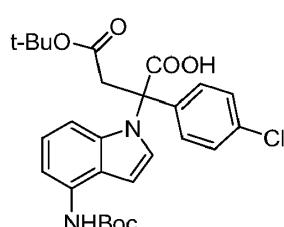


15

Una solución de 2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indazol-1-yl)-2-(4-clorofenil)acetato de metilo (2 g, 4,83 mmol), como se describe en el Ejemplo 2 Etapa B, y 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,4 g, 7,25 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a NaH (290 mg, 7,25 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:AE = 3:1) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 529,2 [M+H]⁺.

20

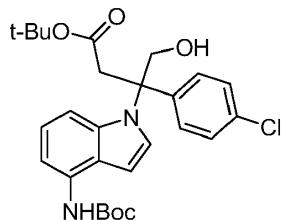
Etapa B: ácido 4-terc-butoxi-2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-yl)-2-(4-clorofenil)-4-oxobutanoico



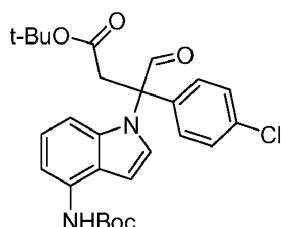
25

Una mezcla del producto de la etapa A (1,8 g, 3,4 mmol) y LiOH 3 N (410 mg, 17 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después del disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), y el valor del pH se ajustó a 6-7 con HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 515,2 [M+H]⁺.

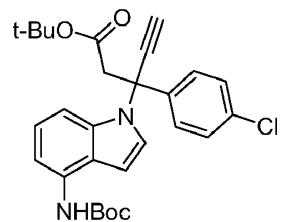
30

Etapa C: 3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)-4-hidroxibutanoato de *terc*-butilo

- 5 A una mezcla del producto de la etapa B (1,5 g, 2,9 mmol) y NMM (590 mg, 5,83 mmol) en DME (15 ml) se le añadió gota a gota carbonocloridato de isobutilo (793 mg, 5,83 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, a la mezcla se le añadió NaBH4 a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:AE = 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 501,2[M+H]⁺.
- 10

Etapa D: 3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)-4-oxobutanoato de *terc*-butilo

- 15 A una solución del producto de la Etapa C (1,2 g, 2,4 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió en una porción peryodinano de Dess-Martin (2,03 g, 4,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 0,5 h, la mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (AE/PE = 1:8) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 499,2[M+H]⁺.
- 20

Etapa E: 3-(4-(terc-Butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)pent-4-nioato de *terc*-butilo

- 25 A una solución del producto de la Etapa D (750 mg, 1,5 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadieron K2CO3 (414 mg, 3 mmol) y 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (576 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la eliminación del disolvente orgánico, al residuo se le añadió H2O (10 ml), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (AE/PE = 1:8) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. LC/MS m/z = 495,2[M+H]⁺.
- 30

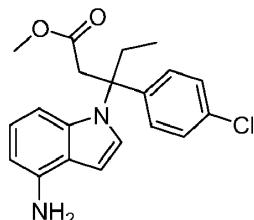
Etapa F: 3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil) pentanoato de *terc*-butilo

- 35
-

A una solución del producto de la Etapa E (150 mg, 0,3 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió PtO2 (6,8 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de H2 durante 2 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado

se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 499,2[M+H]⁺.

Etapa G: 3-(4-amino-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)pentanoato de metilo

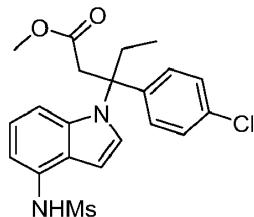


5

Una mezcla del producto de la Etapa F (120 mg, 0,24 mmol) y HCl 4 N/MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto volátil se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 357,1[M+H]⁺.

10

Etapa H: 3-(4-clorofenil)-3-(4-(metsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)pentanoato de metilo



15 A una mezcla del producto de la Etapa G (75 mg, 0,21 mmol) y NMM (42 mg, 0,42 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (36 mg, 0,38 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 3/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 435,1[M+H]⁺.

20

Etapa I: N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-hidroxipentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

25 A una solución del producto de la Etapa H (60 mg, 0,138 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LiAlH₄ (10,4 mg, 0,276 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, se inactivó con H₂O (2 ml), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Después de la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (AE/PE = 1:3) para proporcionar el compuesto racémico del título. El compuesto racémico se sometió a separación SFC quiral usando una columna AS-H (EtOH al 50 %/CO₂, 4,6 x 250 mm, 39,3 °C) para dar dos enantiómeros separados. LC/MS m/z = 406,9[M+H]⁺.

30 El compuesto 160 y el compuesto 161 se obtuvieron mediante las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

35

Columna: AS-H

Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 55:45 a 3,0 ml/min

Temp. de la Columna: 40,2 °C

TABLA 37

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
160	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-Clorofenil)-1-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il) metanosulfonamida (Enantiómero A, t.a. = 2,67 min)	406,9

161	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-Chlorophenyl)-1-hydroxypentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl) metanosulfonamida (Enantiómero B, t.a. = 3,22 min)	406,9
-----	---	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

Ejemplo 41*N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-fluoropentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

5 A una solución de *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-hidroxipentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (20 mg, 0,05 mmol), como se describe en el Ejemplo 40 Etapa I, en DCM (5 ml) se le añadió DAST (16 mg, 0,1 mmol) a 0 °C. La mezcla 10 se agitó durante 1 h, después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC prep. (Fase móvil: acetonitrilo/agua (TFA al 0,03 %)) para proporcionar el compuesto racémico del título en forma de un sólido de color 15 blanco. El compuesto racémico se sometió a separación SFC quiral usando IC (MeOH al 30 % (DEA al 0,1 %)/CO₂, 4,6 x 250 mm, 41 °C) para dar dos enantiómeros separados. LC/MS m/z = 409,1[M+H]⁺.
El compuesto 162 y el compuesto 163 se obtuvieron siguiendo las condiciones de separación quirales a 20 continuación:

Columna: IC

Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (EDA al 0,1 %), A:B = 70:30 a 3,0 ml/min

Temp. de la Columna: 39,1 °C

TABLA 38

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
162	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-Chlorophenyl)-1-fluoropentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl) metanosulfonamida (Enantiómero A, t.a. = 3,5 min)	409,1
163	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-Chlorophenyl)-1-fluoropentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl) metanosulfonamida (Enantiómero B, t.a. = 4,16 min)	409,1

Ejemplo 42Metanosulfonato de 3-(4-clorofenil)-3-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)pentilo (Compuesto 164)5 Etapa A: Metanosulfonato de 3-(4-Clorofenil)-3-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)pentilo

A una mezcla de *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-1-hidroxipentan-3-il)-1*H*-indolo-4-il)metanosulfonamida (20 mg, 0,05 mmol), como se describe en el Ejemplo 40 Etapa I, y NMM (10 mg, 0,1 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (7 mg, 0,06 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por TLC prep. (PE/AE = 4/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 485,1[M+H]⁺.

15 TABLA 39

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
164	A		Metanosulfonato 3-(4-chlorophenyl)-3-(4-(methylsulfonamido)-1 <i>H</i> -indol-1-il)pentilo	485,1

Ejemplo 43*N*-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-metoxipentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 165)20 Etapa A: *N*-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-metoxipentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

A una mezcla de metanosulfonato de 3-(4-clorofenil)-3-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)pentilo (10 mg, 0,02 mmol), como se describe en el Ejemplo 40 Etapa I, en metanol (2 ml) se le añadió CH₃ONa (21 mg, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h. La solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC prep. (Fase móvil: acetonitrilo/agua (TFA al 0,03 %)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 421,1[M+H]⁺.

30 Siguiendo el mismo procedimiento para la preparación del EJEMPLO 43, pero usando metanotiolato sódico, se obtuvo el compuesto 166 de la Tabla 40.

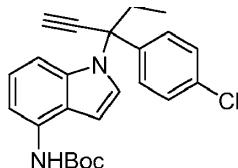
TABLA 40

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
165	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-Clorofenil)-1-metoxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida	421,1

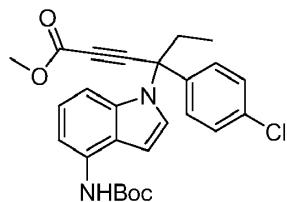
166	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-(methylthio)pentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida	437,1
-----	---	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

Ejemplo 444-(4-clorofenil)-4-(4-(metsulfonamido)-1*H*-indol-1-yl)hexanoato de metilo (Compuesto 167)

5

Etapa A: 1-(3-(4-clorofenil)pent-1-in-3-yl)-1*H*-indol-4-ylcarbamato de *terc*-butilo

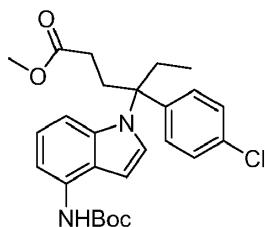
- 10 A una mezcla de (1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-yl)-1*H*-indol-4-yl)carbamato de *terc*-butilo (412 mg, 1 mmol), como se describe en el Ejemplo 21 Etapa B, y K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (230 mg, 1,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h y el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (20/1 a 10/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. LC/MS m/z = 352,9[M-¹Bu+H]⁺.
- 15

Etapa B: 4-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-yl)-4-(4-clorofenil)hex-2-inoato de metilo

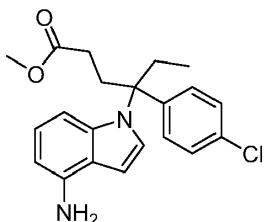
- 20 A una solución del producto de la Etapa A (436,5 mg, 1,07 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió BuLi (0,9 ml, 2,25 mmol, 2,5 M en hexano) a -78 °C. Despues de agitar a -78 °C durante 30 min, a la mezcla se le añadió carboncloridato de metilo (121 mg, 1,28 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h más, después se inactivó con NH₄Cl acuoso (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (20/1 a 10/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. LC/MS m/z = 410,9[M-¹Bu+H]⁺.
- 25

Etapa C: 4-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1*H*-indol-1-yl)-4-(4-clorofenil)hexanoato de metilo

30



- 35 Una mezcla del producto de la Etapa B (200 mg, 0,43 mmol), PtO₂ (10 mg, 0,043 mmol) y metanol (2 ml) se desgasificó tres veces y se cargó de nuevo con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en una atmósfera de hidrógeno. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 414,9[M-¹Bu+H]⁺.

Etapa D: 4-(4-amino-1*H*-indol-1-il)-4-(4-clorofenil)hexanoato de metilo

- 5 Una mezcla del producto de la Etapa C (190 mg, 0,4 mmol) y MeOH/HCl (2 ml, 4 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto volátil se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 371,1[M +H]⁺.

Etapa E: 4-(4-amino-1*H*-indol-1-il)-4-(4-clorofenil)hexanoato de metilo

- 10 A una solución del producto de la Etapa D (100 mg, 0,27 mmol) y *N*-metilmorfolina (41 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió le cloruro de metanosulfonilo (40 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por TLC PREP. eluyendo con PE/AE (4/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfico incoloro. LC/MS m/z = 471,0[M +Na]⁺.

15 Siguiendo el mismo procedimiento para la preparación del EJEMPLO 44, pero en la etapa A, usando (1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il)-1*H*-indazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo, se obtuvo el compuesto 168 de la Tabla 41.

20

TABLA 41

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
167	A		4-(4-amino-1 <i>H</i> -indol-1-il)-4-(4-clorofenil)hexanoato de metilo	449,1
168	A		4-(4-clorofenil)-4-(4-(metsulfonamido)-1 <i>H</i> -indazol-1-il)hexanoato de metilo	450,1

Ejemplo 45

- 25 *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-6-hidroxihexan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

Etapa A: *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-6-hidroxihexan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

- 30 A una solución de 4-(4-clorofenil)-4-(4-(metsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)hexanoato de metilo (20 mg, 0,045 mmol), como se describe en el Ejemplo 44 Etapa E, en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 mg, 0,0675 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió cuidadosamente agua (1 ml), y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por TLC PREP. eluyendo con PE/AE (2/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 421,0[M +H]⁺.

El compuesto 169 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

Columna: OD-H

Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30 a 3,0 ml/min

5 Temp. de la Columna: 39,9 °C

TABLA 42

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
169	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-6-hydroxyhexan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 3,49 min)	421,0

Ejemplo 46

10

N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-6-fluorohexan-3-yl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida (Compuesto 170)

Etapa A: *N*-(1-(3-(4-chlorophenyl)-6-fluorohexan-3-yl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida

15 A una solución de *N*-(1-(3-(4-chlorophenyl)-6-hidroxihexan-3-yl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida (21 mg, 0,05 mmol), como se describe en el Ejemplo 45 Etapa A, en diclorometano (2 ml) se le añadió DAST (16 mg, 0,1 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente, se agitó durante 3 h y después se inactivó con metanol (0,5 ml). El producto en bruto se purificó por TLC PREP. eluyendo con PE/AE (2/1, v/v) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 444,7[M + Na]⁺.

20

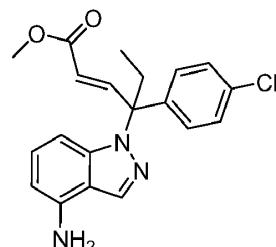
TABLA 43

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+Na] ⁺
170	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)-6-fluorohexan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida	444,7

Ejemplo 47

25 4-(4-chlorofenil)-4-(4-(metilsulfonamido)-1*H*-indazol-1-yl)hex-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto 171)

Etapa A: 4-(4-amino-1*H*-indazol-1-yl)-4-(4-chlorofenyl)hex-2-enoato de (E)-metilo



30

Una mezcla de (E)-terc-butil 1-(3-(4-chlorofenil)-1-cianopent-1-en-3-yl)-1*H*-indazol-4-ilcarbamato de metilo (500 mg), como se describe en el Ejemplo 22 Etapa A, en 15 ml de HCl 4 N/MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en AE (30 ml) y el valor del pH se ajustó a 9 ~ 10 con NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El

residuo se purificó por HPLC de fase inversa (NH_4HCO_3 al 0,05 % en H_2O - MeCN) para dar el producto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. LC/MS m/z = 370,2[M + H]⁺.

Etapa B: 4-(4-clorofenil)-4-(4-(metilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)hex-2-enoato de (*E*)-metilo

5 A una mezcla de 4-(4-amino-1H-indazol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enoato de (*E*)-metilo (120 mg) y NMM (98 mg) en DCM (5 ml) se le añadió MsCl (45 mg). Despues, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl , y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico seco, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 5/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS m/z = 448,2[M + H]⁺.

10

TABLA 44

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M + H] ⁺
171	B		4-(4-clorofenil)-4-(4-(metilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)hex-2-enoato de (<i>E</i>)-metilo	448,2

15 **Ejemplo 48**

N-(1-(3-(4-clorofenil)-6-oxoheptan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 172)

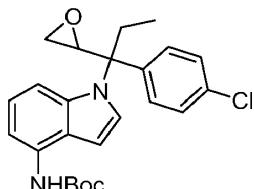
Etapa A: *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-6-oxoheptan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida

20 A una mezcla de 4-(4-clorofenil)-4-(4-(metilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)hexanoato de metilo (50 mg), como se describe en el Ejemplo 44 Etapa E, en 2 ml de THF anhídrico se le añadió gota a gota CH_3Li (1,5 M en éter, 0,2 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 min. La solución se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico seco, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (TFA al 0,05 % en H_2O - MeCN) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 434,1[M + H]⁺.

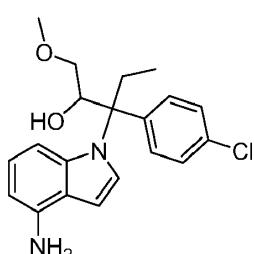
25

TABLA 45

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M + H] ⁺
172	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-6-oxoheptan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida	434,1

Ejemplo 49N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-metoxipentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 173)5 Etapa A: (1-(1-(4-clorofenil)-1-(oxiran-2-il)propil)-1*H*-indol-4-il)carbamato de *terc*-butilo

10 A una solución de NaH (41 mg, 0,764 mmol, 60 % en aceite) en DMSO (15 ml) a 0 °C se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (235 mg, 1,07 mmol) dividido en varias porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la mezcla se volvió transparente. A la solución de 1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (210 mg, 0,509 mmol), como se describe en el Ejemplo 21 Etapa B, en THF (15 ml) se le añadió la solución superior gota a gota a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con PE/AE (10/1 a 3/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. LC/MS m/z = 448,9[M + Na]⁺.

20 Etapa B: 3-(4-amino-1*H*-indol-1-il)-3-(4-clorofenil)-1-metoxipentan-2-ol

25 A una solución del producto de la Etapa A (60 mg, 0,140 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió MeONa (15 mg, 0,281 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C en microondas durante 0,5 h. La solución se retiró y el residuo se purificó por TLC PREP. eluyendo con PE/AE (1/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo incoloro. LC/MS m/z = 359,1[M + H]⁺.

Etapa C: N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-metoxipentan-3-il)-1*H* indol-4-il)metanosulfonamida

30 A la mezcla del producto de la Etapa B (39 mg, 0,108 mmol) y NMM (22 mg, 0,216 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (18 mg, 0,163 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por TLC PREP. eluyendo con PE/AE (1/1, v/v) para conseguir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo incoloro. LC/MS m/z = 437,1 [M+H]⁺.

TABLA 46

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
173	B		N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-metoxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida	437,1

Ejemplo 50*N*-(1-(3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 174)5 Etapa A: 1-(3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

10 Una mezcla de 1-(3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,245 mmol), como se describe en el Ejemplo 44 Etapa A, PtO₂ (5,5 mg, 0,0245 mmol) y metanol (2 ml) se desgasificó tres veces y se cargó con dihidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en una atmósfera de dihidrógeno. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 357,0[M-*t*Bu+H]⁺.

15 Etapa B: 1-(3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1*H*-indol-4-amina

20 Una mezcla del producto de la Etapa A (90 mg, 0,218 mmol) y MeOH/HCl (2 ml, 4 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto volátil se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 313,1[M +H]⁺.

Etapa C: N-(1-(3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

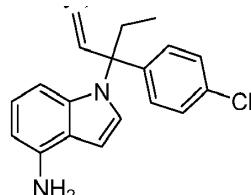
25 A una solución del producto de la Etapa B (50 mg, 0,16 mmol) y *N*-metilmorfolina (32 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (23 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por TLC PREP, eluyendo con PE/AE (2/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. LC/MS m/z = 391,0[M +H]⁺.

TABLA 47

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
174	B		<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil) pentan-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida	391,0

Ejemplo 51*N*-(1-(3-(4-clorofenil)pent-1-en-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 175)5 Etapa A: 1-(3-(4-clorofenil)pent-1-en-3-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

10 Una mezcla de 1-(3-(4-clorofenil)pent-1-en-3-il)-1*H*-indol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,245 mmol), como se describe en el Ejemplo 44 Etapa A, catalizador de Lindlar (10 mg) y metanol (2 ml) se desgasificó tres veces y se cargó de nuevo con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en una atmósfera de hidrógeno. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 355,0[M⁺Bu+H]⁺.

15 Etapa B: 1-(3-(4-clorofenil)pent-1-en-3-il)-1*H*-indol-4-amina

20 Una mezcla del producto de la Etapa A (95 mg, 0,232 mmol) y MeOH/HCl (4 ml, 2 M) se agitó a 0 °C durante 2 h. El producto volátil se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS m/z = 311,1[M + H]⁺.

N-(1-(3-(4-clorofenil)pent-1-en-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

25 A una solución del producto de la Etapa B (40 mg, 0,128 mmol) y *N*-metilmorfolina (26 mg, 0,256 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (18 mg, 0,192 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por TLC PREP. eluyendo con PE/AE (3/1, v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. LC/MS m/z = 388,9 [M + H]⁺.

30 El compuesto 175 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

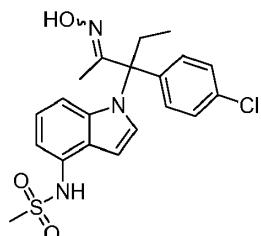
35 Columna: AD-H

Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30 a 3,0 ml/min

Temp. de la Columna: 38,6 °C

TABLA 48

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M + H] ⁺
175	B		<i>N</i> -(1-(3-(4-chlorophenyl)pent-1-en-3-yl)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero B, t.a. = 4,33 min)	388,9

Ejemplo 52*N*-(1-(2-amino-3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 176)5 Etapa A: *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-2-(hidroxímino)pentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida

10 A una solución de *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (200 mg, 0,49 mmol), como se describe en el Ejemplo 23 Etapa A, en EtOH (5 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (68 mg, 0,99 mmol) y K₂CO₃ (137 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C en microondas durante 2 h. Despues de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Despues de la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice 15 eluyendo con PE/AE (10/1 a 5/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS m/z = 441,9 [M+Na]⁺.

*Etapa B: *N*-(1-(2-amino-3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida*

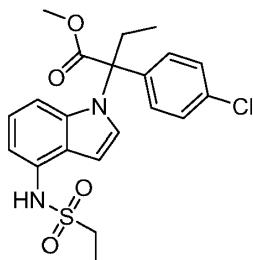
20 Una mezcla del producto de la Etapa A (68 mg, 0,162 mmol) y Ni Raney (1 mg) en MeOH (10 ml) se purgó de aire tres veces y se cargó de nuevo con H₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. LC/MS m/z = 406,0 [M+H]⁺. El compuesto 176 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

25 Columna: AS-H
Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30 a 3,0 ml/min
Temp. de la Columna: 39,8 °C

30 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, pero en la etapa A reemplazando *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida con *N*-(1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida, se preparó el compuesto 177 de la Tabla 49.

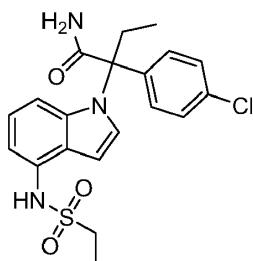
TABLA 49

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
176	A		<i>N</i> -(1-(2-amino-3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (diastereoisómero B, t.a. = 4,67 min)	406,0
177	B		<i>N</i> -(1-(1-amino-2-(4-clorofenil)butan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida	392,2

Ejemplo 53*N*-(1-(1-(4-clorofenil)-1-cianopropil)-1*H*-indol-4-il)etanosulfonamida (Compuesto 178)5 Etapa A: 2-(4-clorofenil)-2-(4-(etilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo

10 Se añadió cloruro de etanosulfonilo (0,26 g, 2 mmol) a una solución agitada de 2-(4-amino-1*H*-indol-1-il)-2-(4-clorofenil)butanoato de metilo (0,58 g, 1,7 mmol), como se describe en el Ejemplo 3 Etapa B, y 4-metilmorfolina (0,25 g, 2,5 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió una porción adicional de cloruro de etanosulfonilo (0,1 g, 1 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (PE:AE = 2:1) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 435,1 [M+H]⁺.

15

Etapa B: 2-(4-clorofenil)-2-(4-(etilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)butanamida

20

El producto de la Etapa A anterior (0,43 g, 1,0 mmol) se disolvió en una solución 7 N de amoníaco en metanol (25 ml). Después de agitar a TA durante 10 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxanoagua, se acidificó con TFA y se purificó directamente por RP-HPLC para dar el compuesto del título. LC/MS m/z = 420,1 [M+H]⁺. Los dos enantiómeros se separaron por separación quirala SFC.

25 El enantiómero A y el enantiómero B se obtuvieron mediante las condiciones de separación quirala que se indican a continuación:

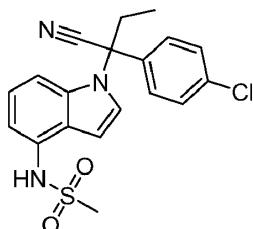
30 Columna: IA
Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH (DEA al 0,1 %), A:B = 60:40 a 1,0 ml/min
Temp. de la Columna: 39,6 °C
enantiómero A, t.a. = 2,1 min, enantiómero B, t.a. = 3,54 min

35 Etapa C: *N*-(1-(1-(4-clorofenil)-1-cianopropil)-1*H*-indol-4-il)etanosulfonamida

40 Se añadió cloruro cianúrico (92 mg, 0,5 mmol) a una solución agitada del producto enantiómero A de la etapa B (210 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida (PE:AE = 2:1) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z = 402,0 [M+H]⁺.

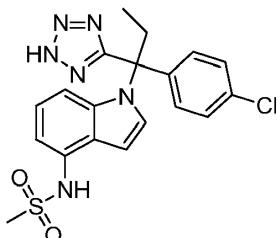
TABLA 50

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
178	B		<i>N</i> -(1-(1-(4-chlorophenyl)-1-cyanopropyl)-1 <i>H</i> -indol-4-yl)metanosulfonamida (enantiómero)	402,0

Ejemplo 545 *N*-(1-(1-(4-chlorophenyl)-1-cyanopropyl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamidaEtapa A: *N*-(1-(1-(4-chlorophenyl)-1-cyanopropyl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida

10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 53.

Etapa B: *N*-(1-(1-(4-chlorophenyl)-1-(2*H*-tetrazol-5-yl)propyl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida

15

Se añadió azida sódica (117,6 mg, 1,809 mmol) a una solución agitada de *N*-(1-(1-(4-chlorophenyl)-1-cyanopropyl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida (100 mg, 0,258 mmol) y se calentó a cloruro de amonio (110,6 g, 2,067 mmol) en DMF (2 ml) a 130 °C durante 3 h en un reactor para microondas. La reacción se interrumpió con agua, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (5/1 a 1/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS m/z = 431,0 [M+H]⁺.

Etapa C: *N*-(1-(1-(4-chlorophenyl)-1-(2-ethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)propyl)-1*H*-indol-4-yl)metanosulfonamida

25

Una mezcla del producto de la Etapa B (65 mg, 0,151 mmol), K₂CO₃ (41,7 mg, 0,302 mmol) y yodoetano (30,8 mg 0,181 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. El producto volátil se evaporó. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/AE (5/1 a 1/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS m/z = 459,0 [M+H]⁺.

El compuesto 179 se obtuvo por las condiciones de separación quiral que se indican a continuación:

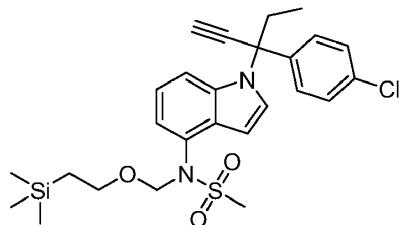
35 Columna: AS-H

Fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30 a 3,0 ml/min

Temp. de la Columna: 38,2 °C

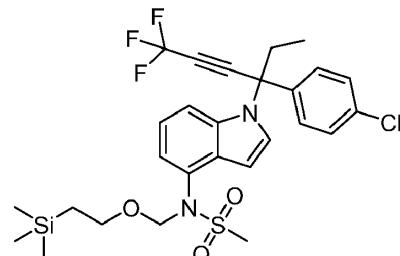
TABLA 51

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
179	A		<i>N</i> -(1-(1-(4-chlorophenyl)-1-(2-ethyl-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propyl)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero A, t.a. = 3,4 min)	459,0

Ejemplo 555 *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-6,6,6-trifluorohexan-3-il)-1*H*-indol-4-il)metanosulfonamida (Compuesto 180)Etapa A: *N*-(1-(3-(4-clorofenil)pent-1-in-3-il)-1*H*-indol-4-il)-*N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida

10

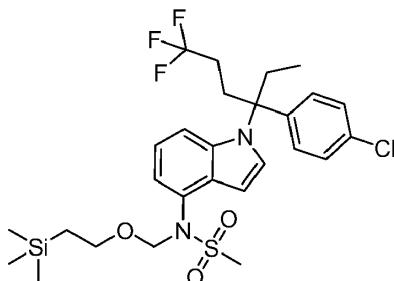
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 32 Etapa A usando *N*-(1-(2-(4-clorofenil)-1-oxobutan-2-il)-1*H*-indazol-4-il)-*N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida (enantiómero A), como se describe en el Ejemplo 20 Etapa E, como material de partida.

15 Etapa B: *N*-(1-(3-(4-clorofenil)-6,6,6-trifluorohex-4-in-3-il)-1*H*-indol-4-il)-*N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida20

Un matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó con CuI (38 mg, 0,2 mmol), Phen·H₂O (40 mg, 0,2 mmol), KF (58 mg, 1,0 mmol) y una barra de agitación. El matraz se secó a 130 °C al vacío durante 3 h. Despues de enfriar a TA, el matraz se cargó de nuevo con aire y se añadieron TMSCF₃ (142 mg, 1,0 mmol), DMF (2 ml). Despues, el matraz se calentó a 130 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió lentamente una solución de *N*-(1-(3-(4-clorofenil)pent-1-in-3-il)-1*H*-indol-4-il)-*N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida (102 mg, 0,2 mmol, enantiómero A) en DMF (1 ml) a 130 °C durante 1 h. La mezcla resultante se agitó durante 1 h más a 130 °C. El producto en bruto se purificó por CombiFlash (fase móvil: CH₃CN/agua (0,08 % de NH₄HCO₃)) para dar el compuesto del título. LC/MS m/z = 606,7 [M+Na]⁺.

25

Etapa C: N-(1-(3-(4-clorofenil)-6,6,6-trifluorohexan-3-il)-1H-indol-4-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida



5 Una mezcla del producto de la Etapa B (63 mg, 0,108 mmol, enantiómero A) y PtO₂ (2,4 mg, 0,0108 mmol) en MeOH (3 ml) se purgó de aire tres veces y después se cargó de nuevo con H₂. La mezcla se agitó a TA durante una noche. La suspensión se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC/MS m/z = 610,7 [M+Na]⁺.

10 Etapa D: N-(1-(3-(4-clorofenil)-6,6,6-trifluorohexan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida

15 Una mezcla del producto de la etapa C (20 mg, 0,034 mmol, enantiómero A), HCl 2 M (1 ml) y EtOH (2 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h. El producto volátil se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por CombiFlash (fase móvil: MeOH/agua (0,08 % de NH₄HCO₃)) para dar el compuesto del título. LC/MS m/z = 458,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59-6,58 (m, 2H), 6,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 0,67 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

20 TABLA 52

Compuesto número	Clasificación de IP	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS m/z [M+H] ⁺
180	A		<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-6,6,6-trifluorohexan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida (enantiómero)	458,7

ENSAYO BIOLÓGICO

25 La actividad de los compuestos de la presente invención referida al antagonismo del receptor mineralocorticoide se puede evaluar usando el siguiente ensayo.

EVALUACIÓN DE LA POTENCIA DEL MR EN EL ENSAYO HMR NH PRO

30 El ensayo humano MR NH Pro es un ensayo de interacción proteína:proteína de PathHunterTM disponible comercialmente (DiscoverRx; <http://www.discoverx.com/nhrs/prod-nhrs.php>) que mide la capacidad de los compuestos para antagonizar la unión del receptor mineralocorticoide (MR) humano de longitud completa a un péptido coactivador. Las células PathHunterTM CHO-K1 que sobreexpresan el MR humano (n.º de cat. 93-0456C2, Lot n.º: 09B0913) se cultivaron en medio de crecimiento (F12K c/Glutamina y rojo de fenol (Gibco 11765-047) complementado con FBS HI al 10 % (Gibco 16000); 0,25mg/ml de higromicina en PBS (Invitrogen 10687-010, 50 mg/ml); 100 U.I./ml y 100 µg/ml de Pen/Estrep (Gibco 15140-122); 0,6 mg/ml de genetomicina).

40 Se evaluaron los compuestos respecto de su actividad antagonista del MR incubando de las células con una dosis de titulación del compuesto en medio de cultivo F12K c/glutamina y rojo de fenol (Invitrogen 11765-047) complementado con FBS tratado al 1 % con carbón vegetal/dextrano (Hyclone n.º SH30068.01) y aldosterona (0,3 nM) durante 6 horas a 37 °C. Después, se trató a las células con el reactivo de detección DiscoverRx durante 1 hora a temperatura ambiente y se leyó usando un lector de placas de luminiscencia Envision. Se midió el % de actividad en relación a las células tratadas solo con aldosterona y se calcularon los valores de Cl₅₀ usando el programa

informático ADA.

1. Medio de crecimiento:

5 F12K c/glutamina y rojo de fenol (Gibco 11765-047)
 FBS HI al 10 % (Gibco 16000)
 0,25mg/ml de higromicina en PBS (Invitrogen 10687-010, 50 mg/ml)
 10 100 U.I./ml y 100 µg/ml de Pen/Estrep (Gibco 15140-122)
 0,6mg/ml de genetinina (Gibco 10131, 50 mg/ml)

10 2. Medio de ensayo:

15 F12K c/glutamina y rojo de fenol (Invitrogen 11765-047)
 FBS tratado al 1 % con carbón vegetal/dextrano (Hyclone n.º SH30068.01)

15 3. Reactivos de detección PathHunter 3x (n.º de cat. 93-0001) (necesita ~6ml/placa). No congelar y descongelar los reactivos más de 3 veces.

Tampón de ensayo celular 19x PathHunter

20 Emerald II 5x

Galacton Star 1x

20 4. Agonista de control: Aldosterona: Sigma n.º de cat. A9477

Preparar la solución madre- 10µM en DMSO mantenido a -20 °C

para el ensayo, diluir en medio de ensayo a 1,8 o 6nM (6x de la concentración final= aproximadamente 0,3 nM a aproximadamente 1,0 nM)

25 5. Línea celular: Células PathHunter CHO-K1 MR n.º de cat. 93-0456C2, Lot n.º: 09B0913, procedente de la reserva de trabajo en nitrógeno líquido.

6. Antagonista de control: Espironolactona: Sigma n.º S-3378 y eplerenona sigma n.º 107724-20-9 (concentración madre 10mM también preparada en DMSO y almacenada a -20°C)

30 30 Métodos:

Configuración del ensayo y cálculos:

35 1. Las células se cultivan en F12+FBS+Higromicina+pen/estrep+Genetin

2. Las células se recogen con tripsina al 0,05 % y la suspensión celular se centrifuga y se resuspende en un volumen de F12+ CD-FBS al 1,5% y se cuentan.

3. Las células se resuspenden a 4×10^5 células/ml.

4. Las células se añaden (25 µl/pocillo) a los pocillos de una placa de 384 pocillos.

5. Despues, la placa se incuba a 37 °C durante toda la noche en un incubador humidificado con CO₂ al 5%.

40 6. Los compuestos de ensayo se titulan comenzando a 4,4 mM, en una titulación de 10 puntos en una dilución 1:3.

7. La aldosterona se diluye en medio de ensayo a 1,8 nM o 6 nM a partir de una solución madre de 10 µM (la concentración final será de aproximadamente 0,3 nM a aproximadamente 1,0 nM).

45 45 Protocolo para un formato de placa de 384 pocillos: 6 h de tratamiento:

1. Colocar en placas 10.000 células en crecimiento exponencial/pocillo (25 µl) resuspendidas en medio de ensayo en cada pocillo usando el Multidrop (Thermo Electron) (usar placas de ensayo de paredes blancas y fondo transparente (Costar n.º 3570) e incubar toda la noche a 37 °C, con CO₂al 5 %).

50 2. Añadir 0,25 µl 120x del compuesto de ensayo (la concentración final de DMSO debería ser < 1 %) a cada pocillo n=2, titulaciones de 10 puntos, comenzando a una concentración final de 36,7 µM.

3. Añadir 5 µl 6x del agonista (la concentración final de aldosterona debería ser de aproximadamente 0,3nM a aproximadamente 1,0 nM) a todos los pocillos (usando el PlateMate Plus.) (ThermoFisher) (excepto en aquellos pocillos en las columnas 23 y 24)

55 4. Añadir 5 µl de medio de ensayo a todos los pocillos de las columnas 23 y 24.

5. Incubar 6 h a 37 °C, con CO₂al 5 %.

6. Añadir 15 µl de reactivo de detección DiscoveRx 3x a cada pocillo.

7. Incubar 1 hora a temperatura ambiente (mantener las placas almacenadas en la oscuridad).

8. Leer las placas en el lector de placas de luminiscencia Envision (PerkinElmer) y analizar usando ADA.

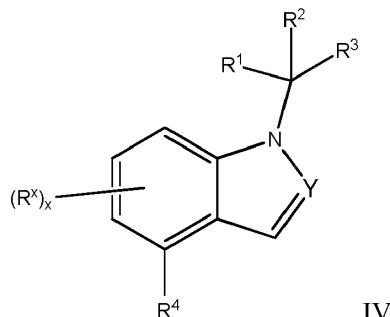
60 Método de CL/EM: (Modo LC2M_Bajo/Med_Positivo).
 Condiciones de CL: CH₃CN/H₂O al 5-98 % + TFA al 0.1% v durante 1,25 min; Caudal = 1,5 ml/min, UV longitud de onda 254 nm; Columna: Waters Xterra® MS C18 3,5 µm 2,1 x 20 mm IS™

65 65 Tal como se observa en los ejemplos anteriores, a los compuestos de la presente invención que se ensayaron y tenían un valor de IP mayor de 0 nm pero menor de 100 nM se les dio una calificación de "A". A los compuestos de

la presente invención que se probaron y tenían un valor de IP igual a, o mayor de, 100 nM, pero menor de 500 nM, se les dio una calificación de "B". A los compuestos de la presente invención que se probaron y tenían un valor de IP igual a, o mayor de 500 nM, pero menor de 5.000 nM, se les dio una calificación de "C".

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de Fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Y es N o CRY;

10 cada RY es independientemente H o alquilo C₁-C₆, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con halo u OH; cada Rx es independientemente H, halo, OR, o alquilo C₁-C₆, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, OR y alquilo C₁-C₆; cada R es independientemente H, CF₃, alquilo C₁-C₆ o arilo, dichos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, arilo y alquilo C₁-C₆;

15 R¹ es:

- 20 1) heteroarilo o heterociclico de 5 miembros, dichos heteroarilo o heterociclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁵,
2) alquilo C₁-C₆, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes alquilo C₁-C₆, OR, NR₂, CF₃, SR, OS(O)₂R⁸, CN o halo,
25 3) -(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹,
4) (CR^a₂)₀₋₄C(O)R^c,
5) cicloalquil C₃-C₁₀-R⁵, o
6) -(CR^a₂)_nOC(O)R^c;

25 R² es

- 30 1) alquilo C₁-C₆,
2) -(CR^b₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆,
3) -(CR^a₂)_m-C(O)OR¹¹,
4) -(CR^b₂)_m-alquenilo C₂-C₆, o
5) -(CR^b₂)_m-alquinilo C₂-C₆,

35 donde dichos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre R¹²;

R³ es fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁹;

R⁴ es

- 40 1) -NR⁶S(O)₂R⁸,
2) alquilo C₁-C₆,
3) halo,
4) -C(O)OR¹¹,
5) -NH₂,
6) -OR, o
45 7) -(CR^a₂)_l-SO₂R¹⁰,
donde dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halo, OR o alquilo C₁-C₆;

50 Cada R⁵ es independientemente H, OR, CN, C(O)OR¹¹, C(O)NRR⁷, alquilo C₁-C₆, CF₃ o cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, OR o CF₃;

Cada R⁶ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, C(O)OR¹¹ o S(O)₂R⁸;

Cada R⁷ es independientemente

- 5 1) H,
 2) alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, OR, CN, CF₃, arilo y cicloalquilo C₃-C₁₀, donde dichos arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con arilo,
 3) cicloalquilo C₃-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes OR, CN, CF₃, arilo o halo,
 4) -(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹,
 5) -(CR^a₂)_nC(O)R^c, o
 6) -(CR^a₂)_nC(O)NR₂;
- 10 Cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, NRR⁷ o CF₃, dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes halo, CN, OR o NH₂;
 Cada R⁹ es independientemente halo, CN, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆, OR o NH₂, donde dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halo, CN, OCF₃, OR, alquilo C₁-C₆ o NH₂;
 Cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁-C₆, arilo o CF₃, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes halo;
- 15 Cada R¹¹ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;
 Cada R¹² es independientemente halo, CN, CF₃, OCF₃, C(O)OR¹¹, alquilo C₁-C₆, OR, NH₂, donde dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halo, CN, OCF₃, OR, alquilo C₁-C₆ o NH₂;
 Cada R^a es independientemente H o alquilo C₁-C₆, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halo;
- 20 Cada R^b es independientemente H, OR, halo o alquilo C₁-C₆, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes halo;
 R^c es alquilo C₁-C₆ o heterociclico, dichos alquilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes halo, CN, OCF₃, OR, alquilo C₁-C₆ o NH₂;
 m es 0 o 1;

25 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
 t es 0, 1 o 2; y
 x es 0 o 1.

30 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que cada R^x es independientemente H o halo.

35 3. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^y es H.

40 4. El compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que R² es alquilo C₁-C₆.

45 5. El compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que R³ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo, OR, CF₃ o alquilo C₁-C₆.

50 6. Los compuestos de cualquier reivindicación anterior, en los que R⁴ es -NR⁶S(O)₂R⁸.

55 7. Un compuesto seleccionado de

Nombre IUPAC
(4-clorofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2,4-diclorofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(3-bromofenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(4-metoxifenil)(4-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(4-ciano-1H-indol-1-il)acetato de metilo
1-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil]-1H-indolo-4-carboxilato de etilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(4-cloro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(4-fluoro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(5-ciano-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(5-cloro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(5-fluoro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(6-cloro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil)(7-fluoro-1H-indol-1-il)acetato de metilo
[7-(benciloxi)-1H-indol-1-il](2-cloro-4-fluorofenil)acetato de metilo
(4-clorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetato de metilo
(4-clorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetato de <i>terc</i> -butilo
(4-clorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indazol-1-il}acetato de metilo

(2-cloro-4-fluorofenil)(4-[(trifluorometil)sulfonyl]amino)-1 <i>H</i> -indol-1-il)acetato de metilo
{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}(fenil)acetato de metilo
(2-cloro-4-fluorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}acetato de metilo
(2,4-diclorofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}acetato de metilo
(4-bromofenil){4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}acetato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de (<i>R</i>)-metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de (<i>S</i>)-metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de <i>terc</i> -butilo
2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de <i>terc</i> -butilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
2-(2,4-diclorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
2-(2,4-diclorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de metilo
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}butanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}pent-4-enoato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}-3-fenilpropanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanodioato de dimetilo
2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-3-metoxi-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
2-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -metil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(2-metoxietil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -bencil-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(1-metiletil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butil-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida.
2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -etil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)butanamida
2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(2-cianoetil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(2-fluoroetil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}- <i>N</i> -(2-feniletil)butanamida
(<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(cianometil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanamida
<i>N</i> -[2-(4-clorofenil)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoil] glicinato de metilo
2-(4-clorofenil)-3-ciano- <i>N</i> -metil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanamida
<i>N</i> -bencil-2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanamida
2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)propanamida
2-(4-clorofenil)-3-ciclopropil- <i>N</i> -metil-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanamida
(<i>R</i>)-metil <i>N</i> -[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-(1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-(1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-(1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
<i>N</i> -[1-(4-clorofenil)(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-[1-(4-clorofenil)-1-(3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-(1-(4-clorofenil)-1-[5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
<i>N</i> -[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
<i>N</i> -[1-(1-(4-clorofenil)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-[1-(4-clorofenil)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il]metanosulfonamida

(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-[1-(4-clorofenil)-1-{5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-{1-(4-clorofenil)-1-[5-(3,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-[1-(4-clorofenil)-2-ciano-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-[1-(4-clorofenil)-1-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)propil]-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
2-(3'-metoxibifenil-3-il)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}butanoato de metilo
(2'-clorobifenil-3-il){4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}acetato de metilo
{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}[2'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]acetato de metilo
{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}[4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il] acetato de metilo
<i>N</i> -(1-[(2 <i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il]-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-[(2 <i>S</i>)-2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il]-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
2-(4-clorofenil)-3-ciano-2-{4-[(metilsulfonil)amino]-1 <i>H</i> -indol-1-il}propanoato de metilo
<i>N</i> -(1-[3-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-(2-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(1-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-2-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-3-metil-sulfonilurea;
1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-3,3-dimetil-sulfonilurea;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-3-metil-sulfonilurea;
<i>N</i> -(1-[3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il]-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-[3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il]-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(6-fluoro-1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida
1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-3-metil-sulfonilurea;
3-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1,1-dimetilsulfonilurea;
<i>N</i> -(3-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-7-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopropil)propil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-cianobutan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-cianobutan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(2-(4-clorofenil)-1-cianobutan-2-il)-6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
<i>N</i> -(1-(1-ciano-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;
(<i>E</i>)- <i>N</i> -(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)metanosulfonamida;

(E)-N-(1-(1-ciano-3-(4-metoxifenil)pent-1-en-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
(E)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
(E)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-5-cianohex-4-en-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-ciano-2-metilpent-1-en-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
(E)-4-(4-amino-1H-indazol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitrido;
(E)-4-(4-amino-6-fluoro-1H-indazol-1-il)-4-(4-clorofenil)hex-2-enenitrido;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1H-indazol-4-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida;
(E)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(1-ciano-3-(4-metoxifenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(1-ciano-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(1-ciano-3-fenilpentan-3-il)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-ciano-2-oxopentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-(4-Clorofenil)-1-(3-ciano-4,5-dihidrofuran-2-il)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(2-cloroetil)-2-(4-clorofenil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)butanamida
2-(4-clorofenil)-N-(cianometil)-2-(4-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)butanamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-etyl-2H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
2-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-indol-1-il)butanoato de metilo;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxiciclopropil)propil)-1H-indol-4-il) metanosulfonamida;
2-(4-clorofenil)-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)butanoato de metilo;
5-(1-(4-clorofenil)-1-(4-(metilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-ciano-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-hidroxipentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-hidroxipentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-fluoropentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-fluoropentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
Metanosulfonato de 3-(4-Clorofenil)-3-(4-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)pentilo;
N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-metoxipentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-(metiltio)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
4-(4-amino-1H-indol-1-il)-4-(4-clorofenil)hexanoato de metilo;
4-(4-clorofenil)-4-(4-(metilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)hexanoato de metilo;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-6-hidroxihexan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-6-fluorohexan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
4-(4-clorofenil)-4-(4-(metilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)hex-2-enoato de (E)-metilo;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-6-oxoheptan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-metoxipentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(1-amino-2-(4-clorofenil)butan-2-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-cianopropil)-1H-indol-4-il)etanosulfonamida
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-etyl-2H-tetrazol-5-il)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida
N-(1-(3-(4-clorofenil)-6,6,6-trifluorohexan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. El compuesto según la reivindicación 7 que es

(R)-N-{1-[(2R)-2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopropil)propil)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxiciclopropil)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)indolin-4-il)metanosulfonamida;
N-{1-[3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il]-1H-indazol-4-il}metanosulfonamida;
N-(1-(2-amino-3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1H-indazol-4-il)-3-metil-sulfonilurea;
{4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}(fenil)acetato de metilo;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-hidroxi-2-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-metoxibutan-2-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-oxopentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(2-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
(E)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopent-1-en-3-il)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-ciano-3-(4-metoxifenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-ciano-3-(4-(trifluorometil)fenil)pentan-3-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-1-cianopentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(1-ciano-3-fenilpentan-3-il)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-Clorofenil)-1-hidroxipentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)-6-hidroxihexan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. El compuesto según la reivindicación 8 que es:

(R)-N-{1-[(2R)-2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il]-1H-indol-4-il}metanosulfonamida;
 N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(2-cianociclopropil)propil)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
 N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
 N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)-1H-indazol-4-il)metanosulfonamida;
 N-(1-(1-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxiciclopropil)propil)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
 N-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il)-6-fluoro-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
 N-(1-(2-(4-clorofenil)-1-hidroxibutan-2-il)indolin-4-il)metanosulfonamida;
 N-{1-[3-(4-clorofenil)-2-hidroxipentan-3-il]-1H-indazol-4-il}metanosulfonamida;
 N-(1-(2-amino-3-(4-clorofenil)pentan-3-il)-1H-indol-4-il)metanosulfonamida;
 1-(1-(3-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpentan-3-il)-1H-indazol-4-il)-3-metil-sulfonilurea;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una combinación que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos además del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por aldosterona en un paciente humano que lo necesite.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, hipertensión, aterosclerosis, hiperaldosteronismo primario, síndrome metabólico, insuficiencia renal, síndrome de Conn, hiperaldosteronismo primario y secundario, aumento de la retención de sodio, aumento de la excreción de magnesio y potasio (diuresis), aumento de la retención de agua,

hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto de miocardio, síndrome de Bartter y trastornos relacionados con los niveles en exceso de catecolamina.

- 5 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.