



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 633**

51 Int. Cl.:

C07D 209/86 (2006.01)	C07D 209/88 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
C07D 411/06 (2006.01)	C07D 411/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)	A61K 31/40 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05716171 .3**

96 Fecha de presentación : **17.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1732892**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Tetrahydrocarbazoles y derivados.**

30 Prioridad: **26.03.2004 EP 04101252**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Dehmlow, Henrietta;**
Kuhn, Bernd;
Masciardi, Raffaello;
Panday, Narendra;
Ratni, Hasane y
Wright, Matthew, Blake

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 314 633 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

Tetrahidrocarbazoles y derivados.

5 Los receptores hepáticos X (LXRs) son miembros de la superfamilia de receptores hormonales nucleares. Los LXRs se activan mediante oxisteroles endógenos y regulan la transcripción de genes controlando múltiples vías metabólicas. Se han descrito dos subtipos, LXR α y LXR β (Willy *et al.*, Genes Dev. 1995, 9:1033-45; Song *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 1994, 9:10809-13). LXR β es expresado de forma ubícu, mientras que LXR α es expresado mayoritariamente en tejidos metabolizantes de colesterol como el hígado, tejido adiposo, intestino y macrófagos. Los LXR α modulan una variedad de respuestas fisiológicas que incluyen la regulación de la absorción del colesterol, la eliminación de colesterol (síntesis de ácidos biliares), y el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos mediante lipoproteínas al hígado. Los LXR α también están implicados en el metabolismo de la glucosa, en el metabolismo del colesterol en el cerebro, en la diferenciación celular, y en la inflamación.

15 Actualmente, aproximadamente la mitad de todos los pacientes con enfermedad arterial coronaria tienen bajas concentraciones en plasma de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). La función ateroprotectora de las HDL se manifestó primero hace casi 25 años y estimuló la exploración de los factores genéticos y ambientales que influyen los niveles del HDL-C (Miller NE., Lipids 1978,13:914-9). La función protectora de las HDL proviene de su papel en un proceso llamado transporte reverso de colesterol. Las HDL median la extracción de colesterol desde las células en tejidos periféricos, incluyendo células espumosas de macrófagos en las lesiones ateroscleróticas de la pared arterial. Las HDL entregan su colesterol al hígado y a los órganos de metabolización de esteroides para la conversión en bilis y la eliminación en heces. Hay estudios que han mostrado que los niveles de HDL-C son pronóstico de riesgo de enfermedad arterial coronaria independientemente de los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) (Gordon *et al.*, Am J Med. 1977, 62:707-14).

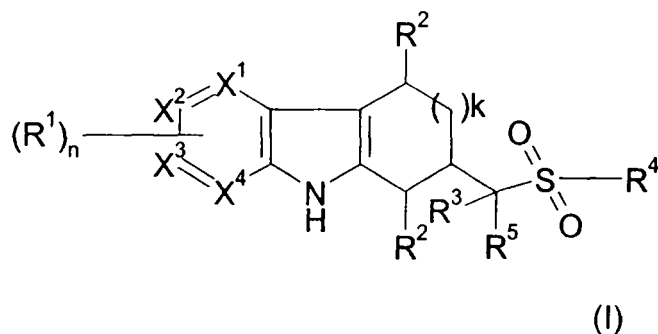
25 Actualmente, la prevalencia estimada de edad ajustada entre Americanos de 20 años y más mayores que tienen niveles de HDL-C inferiores a 35 mg/dl es de un 16% (hombres) y un 5,7% (mujeres). Un incremento sustancial de HDL-C se logra actualmente mediante tratamiento con niacina en varias formulaciones. No obstante, los efectos secundarios sustanciales desfavorables limitan el potencial terapéutico de este enfoque.

30 Se ha observado que casi el 90% de los 14 millones de pacientes diagnosticados con diabetes de tipo 2 en los Estados Unidos tienen sobrepeso o son obesos, y una alta proporción de pacientes diabéticos de tipo 2 tienen concentraciones anormales de lipoproteínas. Los estudios han mostrado que la prevalencia de colesterol total >240 mg/dl es del 37% en hombres diabéticos y del 44% en mujeres. Los porcentajes para LDL-C > 160 mg/dl son 31% y 44%, y para HDL-C < 35 mg/dl son 28% y 11%, en hombres y mujeres diabéticos respectivamente. La diabetes es una enfermedad en la que la capacidad del paciente para controlar los niveles de glucosa en sangre se disminuye a causa del deterioro parcial en la respuesta a la acción de la insulina. La diabetes tipo II (DT2) también se llama diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) y se ha demostrado que afecta al 80-90% de todos los pacientes diabéticos en países desarrollados. En la DT2, los islotes pancreáticos de Langerhans continúan produciendo insulina. No obstante, los órganos diana para la acción de la insulina, principalmente músculo, hígado y tejido adiposo, exhiben una profunda resistencia para la estimulación de insulina. El cuerpo intenta compensar produciendo altos niveles de insulina no fisiológicos, que al final disminuye en las etapas posteriores de la enfermedad, debido al agotamiento y fallo de la capacidad pancreática de producción de insulina. De esta manera, la DT2 es un síndrome metabólico-cardiovascular asociado a múltiples comorbilidades, incluyendo resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, disfunción endotelial y aterosclerosis inflamatoria.

La primera línea de tratamiento para la dislipidemia y la diabetes actualmente implica generalmente una dieta baja en grasas y baja en glucosa, ejercicio y pérdida de peso. No obstante, el cumplimiento puede ser moderado, y como la enfermedad progresa, es necesario el tratamiento de las varias deficiencias metabólicas con agentes moduladores de lípidos como estatinas y fibratos para las dislipidemias, y fármacos hipoglucémicos, por ejemplo sulfonilureas, metformina, o sintetizadores de insulina de la clase de tiazolidinedionas (TZD) de agonistas PPAR γ , para la resistencia a insulina. Recientes estudios suministran evidencias que los moduladores de LXRs resultarían en compuestos con potencial terapéutico mejorado, y como tales, los moduladores de los LXRs mejorarían el perfil de lípidos en plasma, y elevarían los niveles de HDL-C (Lund *et al.*, Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 2003, 23:1169-77). Los LXRs se conocen también por controlar el flujo de colesterol de las células espumosas de los macrófagos de la lesión aterosclerótica, y los agonistas de los LXRs se han mostrado que son ateroprotectores (Joseph and Tontonoz, Curr. Opin. Pharmacol. 2003, 3:192-7). De esta manera, los moduladores de los LXRs serían tratamientos efectivos para la enfermedad aterosclerótica que está bajo la morbilidad cardiovascular y la mortalidad de apoplejías y enfermedades cardíacas. Observaciones recientes también sugieren que hay un efecto independiente mediado por los LXR en la sensibilización a insulina para su papel en la ateroprotección (Cao *et al.*, J Biol Chem. 2003, 278:1131-6). De esta manera los moduladores de LXR pueden también mostrar eficacia terapéutica superior en el incremento de las HDL y la ateroprotección, con efectos adicionales en la diabetes, comparada con terapias actuales.

ES 2 314 633 T3

La presente invención tiene que ver con nuevos moduladores de los receptores hepáticos X, su preparación y su uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -SO₂Me, alquilo inferior, trifluorometoxilo, -OR¹¹, piperidinilo, pirrolidinilo, y -N(R¹¹)(R¹¹), en donde R¹¹ es independientemente seleccionado de alquilo inferior y H,

X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, excepto cuando dos de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 sean nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

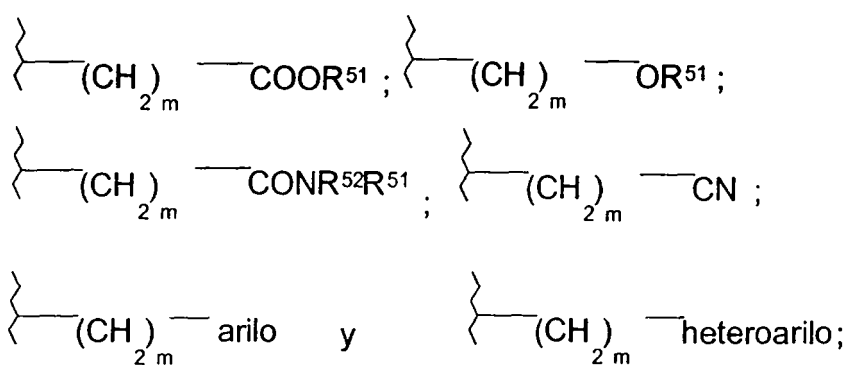
k es un número entero de 0 a 1;

R^2 es H;

R^3 es H, alquilo, o halógeno;

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, -OR⁴¹, alquinilo superior, y NR⁴²R⁴³, en donde R⁴¹ es alquilo inferior o -H, R⁴² y R⁴³ independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo, o NR⁴²R⁴³ es piperidinilo o pirrolidinilo, o R⁴ es alquilo;

R^5 es seleccionado del grupo que consiste en



dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior y (CH₂)_vR⁵³, en donde

R⁵¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno inferior y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de alquilo inferior, -CN, halógeno, -COOR⁵⁴, y -CH₂OR⁵⁴, en donde R⁵⁴ es alquilo o -H;

R⁵² es alquilo o -H;

R⁵³ es H, alquilo, cicloalquilo, -COOR⁵⁵, -N(R⁵⁵)(R⁵⁶), -CH₂OH, -CN, CF₃, -CONH₂, -CH₂OR⁵⁵ o -CONR⁵⁵R⁵⁶, en donde R⁵⁵ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R⁵⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, C(O)CF₃, -C(O)-arilo,

-C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, -COOR⁵⁷, y -CH₂OR⁵⁷, en donde R⁵⁷ es alquilo inferior o -H, o R⁵⁵ y R⁵⁶ junto con el átomo al que son unidos formando un anillo; o

R⁵³ es arilo que puede opcionalmente ser sustituido con benciloxilo, carboxilo, carbonilo de alcoxi inferior, hidroxil alquilo inferior, halógeno, carbamoilo, carbamoilo de alquilo inferior, carbamoilo de dialquilo inferior,

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

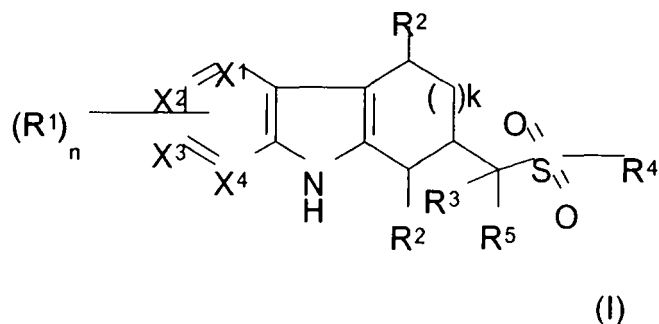
v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Los nuevos compuestos de la presente invención se han encontrado para unir a y selectivamente activar los LXR α o LXR β o coactivar los LXR α y LXR β . Consecuentemente, la absorción de colesterol se reduce, el colesterol de las HDL se incrementa, y la aterosclerosis inflamatoria se reduce. Desde que múltiples facetas de dislipidemias combinadas y homeostasis de colesterol son dirigidas mediante moduladores de los LXR, los compuestos nuevos de la presente invención tienen un potencial terapéutico mejorado comparado con los compuestos ya conocidos en el campo. Pueden ser por tanto usados en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXR α y/o LXR β . Tales enfermedades incluyen niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol de las HDL, alto colesterol de las LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y enfermedades inflamatorias como colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio como la enfermedad de Alzheimer o función cognitiva deteriorada/mejorable. Los nuevos compuestos de la presente invención pueden además ser usados para el tratamiento y la profilaxis de la degeneración macular relacionada con la edad.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que consisten de un compuesto de la fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos como sustancias terapéuticas activas así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXR α y/o LXR β . La invención además se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

En más detalle, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R¹ es independientemente seleccionado del grupo que contiene halógeno, -CN, -NO₂, -SO₂Me, alquilo inferior, trifluorometoxi, -OR¹¹, piperidinilo, pirrolidinilo, y -N(R¹¹)(R¹¹), en donde R¹¹ es independientemente seleccionado de alquilo inferior y H,

X¹, X², X³, y X⁴ son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, excepto que dos de X¹, X², X³, y X⁴ sean nitrógeno a la vez, y cuando dos de X¹, X², X³, y X⁴ son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

k es un número entero de 0 a 1;

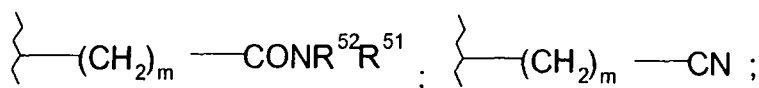
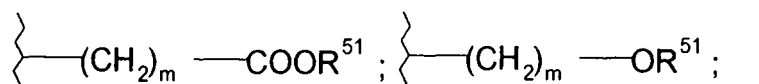
R² es H;

R³ es H, alquilo, o halógeno;

ES 2 314 633 T3

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituidos con desde uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, alquinilo superior, y $NR^{42}R^{43}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o $-H$, R^{42} y R^{43} independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo, o $NR^{42}R^{43}$ es piperidinilo o pirrolidinilo, o R^4 es alquilo;

R^5 es seleccionado del grupo que consiste en



dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en H , halógeno, alquilo inferior y $(\text{CH}_2)_n$, R^{53} , en donde

R^{51} se selecciona del grupo que consiste en H , alquilo, alquenilo inferior y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de alquilo inferior, $-CN$, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-\text{CH}_2\text{OR}^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o $-H$;

R^{52} es alquilo inferior o $-H$;

R^{53} es H , alquilo, cicloalquilo, $-\text{COOR}^{55}$, $-\text{N}(R^{55})(R^{56})$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-CN$, CF_3 , $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{55}$ o $-\text{CONR}^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, $-H$, $-\text{C}(\text{O})$ -arilo, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo, $o\text{-C}(\text{O})$ -heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que consiste en H , alquilo, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})$ -arilo, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})$ -heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquil-heteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, $-CN$, halógeno, $-\text{COOR}^{57}$, y $-\text{CH}_2\text{OR}^{57}$, en donde R^{57} es alquilo inferior o $-H$, o R^{55} y R^{56} junto con el átomo al que están unidos formando un anillo; o

R^{53} es arilo que puede opcionalmente ser sustituido con benciloxilo, carboxilo, carbonilo de alcoxi inferior, hidroxilo alquilo inferior, halógeno, carbamoilo, carbamoilo de alquilo inferior, carbamoilo de dialquilo inferior,

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Compuestos preferidos de la fórmula (I) como se definieron anteriormente son aquellos, en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{Me}$, alquilo inferior, trifluorometoxi, $-\text{OR}^{11}$, y $-\text{N}(R^{11})(R^{11})$, en donde R^{11} es independientemente seleccionado de alquilo inferior y H ,

X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, excepto cuando dos de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 sean nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

k es un número entero de 0 a 1;

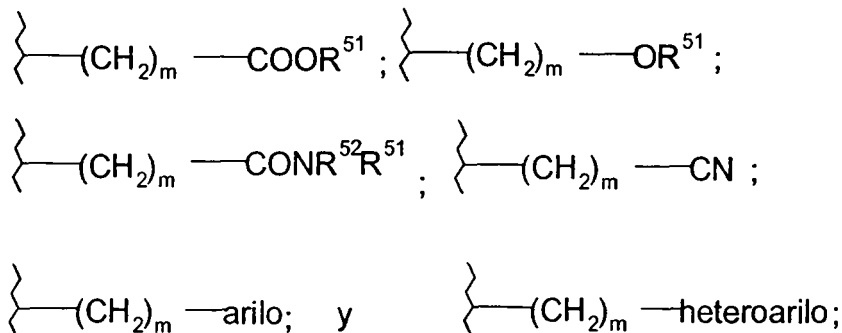
R^2 es H ;

R^3 es H , alquilo, o halógeno;

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o $-H$, o R^4 es alquilo;

ES 2 314 633 T3

R⁵ es seleccionado de grupo que consiste en



dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior y (CH₂)_mR⁵³, en donde

R⁵¹ se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, alilo, y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de alquilo inferior, -CN, halógeno, -COOR⁵⁴, y -CH₂OR⁵⁴, en donde R⁵⁴ es alquilo o -H;

R⁵² es alquilo inferior o -H;

R⁵³ es H, alquilo, cicloalquilo, -COOR⁵⁵, -N(R⁵⁵)(R⁵⁶), -CH₂OH, -CN, -CONH₂, -CH₂OR⁵⁵ o -CONR⁵⁵R⁵⁶, en donde R⁵⁵ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R⁵⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, -COOR⁵⁷, y -CH₂OR⁵⁷, en donde R⁵⁷ es alquilo inferior o -H, o R⁵⁵ y R⁵⁶ tomado junto con el átomo al que están unidos formando un anillo;

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Si no se indica lo contrario, las siguientes definiciones se listan para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos usados para describir la invención de aquí.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, con flúor, cloro y bromo siendo preferidos.

El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono. Grupos alquilo inferior como se describen a continuación son también grupos alquilo preferidos.

El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término es además ejemplificado por tales radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo y similares.

El término “alqueno inferior”, solo o en combinación, significa un residuo de hidrocarburo ramificado o de cadena lineal que consiste en un enlace olefínico y 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, particularmente preferidos 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenos son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-but-2-enilo e isobutenilo.

El término “alquino inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un residuo de hidrocarburo ramificado o de cadena lineal que consiste en un triple enlace y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, como por ejemplo 2-propinilo o etinilo.

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

ES 2 314 633 T3

El término “arilo” se refiere a cualquier sistema monocíclico aromático que contiene seis átomos de carbono o un sistema bicíclico aromático que contiene 10 átomos de carbono. Por ejemplo, el término arilo incluye un sistema de anillo fenilo o naftilo, preferiblemente el grupo fenilo. El término “alquilarilo” se refiere a un grupo arilo que está enlazado mediante un grupo alquilo, por ejemplo bencilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de 5 a 6 miembros que puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o sulfuro, como furilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, o pirrolilo. El término “heteroarilo” también incluye un heteroarilo como se definió anteriormente fusionado a uno o más otro ciclo siendo un heterociclo, arilo, o heteroarilo, por ejemplo benzotiazolilo. El término “alquilheteroarilo” se refiere a un grupo heteroarilo que se enlaza mediante un grupo alquilo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para organismos vivos. Sales preferidas son sales de fosfatos, citratos, fumaratos, formatos, hidroclouros, hidrobromuros y ácidos metanosulfónicos.

El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca ésteres de los compuestos de la fórmula (I), en la que grupos hidroxilo se han convertido en los correspondientes ésteres con ácidos inorgánicos u orgánicos como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para organismos vivos.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I) en donde cada uno de los X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son carbonos. También son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en donde X^1 es nitrógeno y cada uno de X^2 , X^3 , y X^4 son carbonos.

En otra realización, compuestos de la fórmula (I) son preferidos en donde n es 1, X^2 es carbono y R^1 está directamente unido al carbono X^2 . Son más particularmente preferidos los compuestos en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno preferiblemente Cl, ciano, nitro, SO_2Me , alquilo inferior, y $N(Me)_2$. Otra realización preferida se refiere a compuestos en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, SO_2Me , alquilo inferior, $N(Me)_2$, $NHMe$ y piperidinilo.

También son preferidos los compuestos según la fórmula (I), en donde R^1 es halógeno. Particularmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 es Cl.

Compuestos preferidos además de la fórmula (I) son aquellos, en donde n es 2.

En otra realización, compuestos de la fórmula (I) son preferidos en donde n es 2, y cada R^1 es halógeno. Más preferiblemente, X^2 es carbono, y uno de los dos grupos de R^1 está directamente unido al carbono X^2 .

En otra realización preferida, compuestos de la fórmula (I) son preferidos en donde k es 0 o 1, más preferiblemente en donde k es 0. Compuestos en donde k es 0 y en donde k es 1 individualmente constituyen realizaciones preferidas.

En otra realización preferida de la presente invención, R^3 de la fórmula (I) es H, halógeno o metilo. Preferiblemente, R^3 es F o metilo. F y metilo individualmente constituyen realizaciones preferidas.

Otra realización preferida se refiere a compuestos como se definen anteriormente, en donde R^4 es arilo o heteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, alquilino inferior, y $NR^{42}R^{43}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o $-H$, R^{42} y R^{43} independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo, o $NR^{42}R^{43}$ es piperidinilo o pirrolidinilo, o R^4 es alquilo inferior.

Compuestos como se definen anteriormente, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en naftilo, piridinilo, metilo, fenilo o fenilo mono o disustituido, en donde los sustituyentes de fenilo son halógeno, N (alquilo inferior)₂ o OR^{41} , y en donde R^{41} se define como anteriormente, son también preferidos.

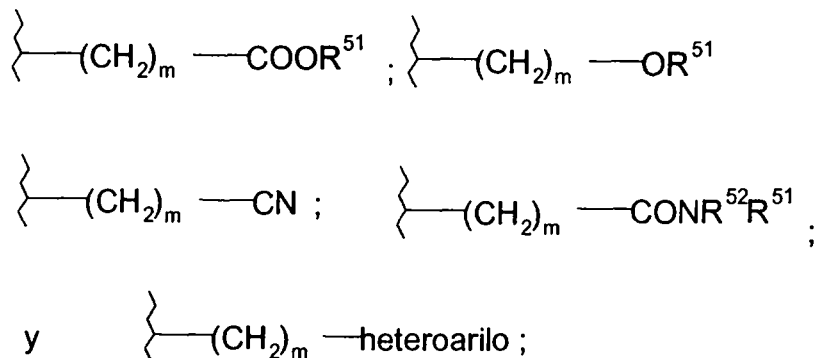
También preferidos son aquellos compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 es arilo, heteroarilo, o alquilo inferior.

Compuestos más preferidos de la fórmula (I) son aquellos, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en naftilo, piridinilo, metilo, fenilo o fenilo mono o disustituido, en donde los sustituyentes de fenilo son halógeno o OR^{41} , y en donde R^{41} es alquilo inferior o hidrógeno.

Más compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en donde R^4 es arilo o heteroarilo que es opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior. Más particularmente, compuestos en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en fenilo; fenilo mono o disustituido en donde uno o más sustituyentes son halógeno o OR^{41} ; naftilo; piridinilo; o metilo son preferidos. Más particularmente, compuestos de la fórmula (I) son preferidos en donde R^4 es fenilo, o fenilo mono o disustituido en donde uno o más sustituyentes es halógeno, más preferiblemente R^4 es fenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, o 3,4-difluorofenilo. Otra realización preferida de la pre-

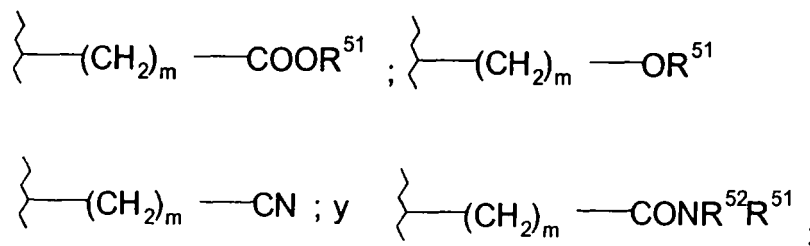
sente invención se refiere a compuestos como se describieron anteriormente, en donde R^4 es fenilo, 3-bromofenilo o 3-dimetilaminofenilo.

En otra realización preferida de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, R^5 se selecciona del grupo que consiste en



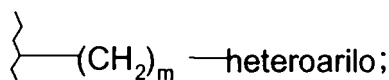
dicho heteroarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior y $(\text{CH}_2)_v\text{R}^{53}$, en donde R^{51} es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más alquilos inferiores, -CN, halógeno, -COOR⁵⁴, y -CH₂OR⁵⁴, en donde R^{54} es alquilo o -H; R^{52} es alquilo inferior o -H; R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, -COOR⁵⁵, -N(R^{55})(R^{56}), -CH₂OH, -CN, -CONH₂, -CH₂OR⁵⁵ o -CONR⁵⁵R⁵⁶, en donde R^{55} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, -COOR⁵⁷, y -CH₂OR⁵⁷, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} tomados juntos con el átomo al que están unidos formando un anillo; m es un número entero seleccionado de 0 a 2; y v es un número entero seleccionado de 0 a 4. En una realización preferida, m es 0.

En aún otra realización preferida de compuestos de la presente invención, R^5 es seleccionado del grupo que consiste en



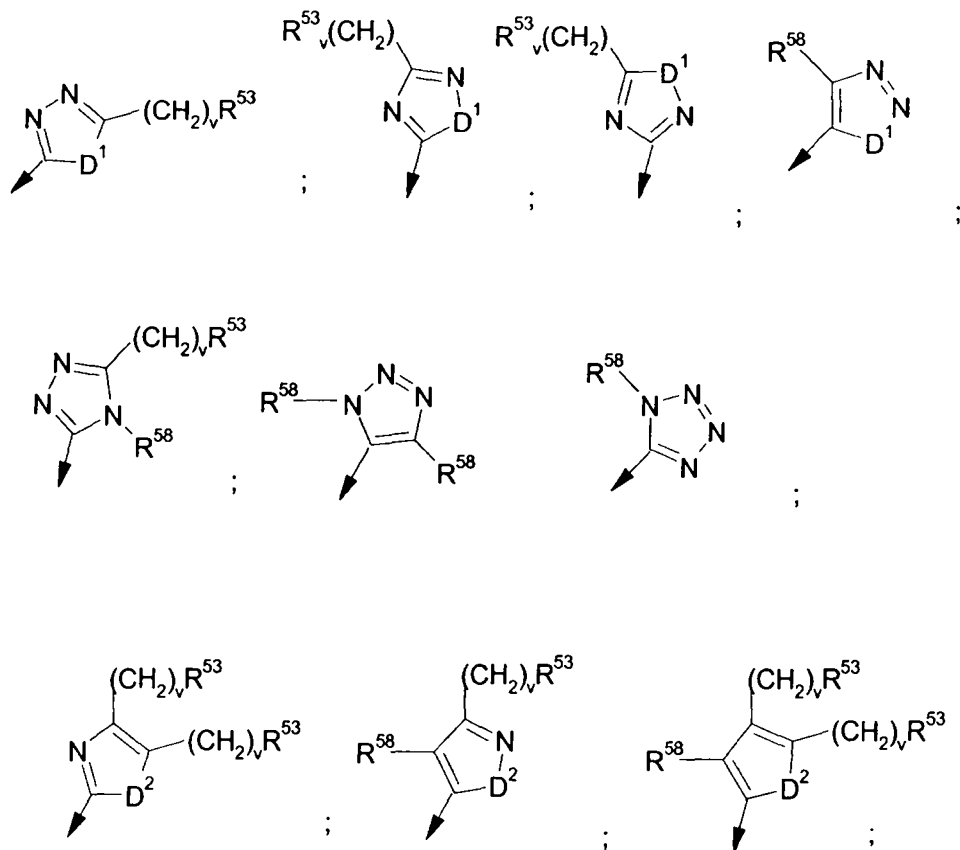
en donde R^{51} es seleccionado del grupo que consiste en H; alquilo; alquilarilo opcionalmente mono- o di-sustituido con uno o más alquilo inferior, -CN, halógeno, o -COOR⁵⁴ en donde R^{54} es alquilo o -H; y R^{52} es alquilo inferior o H y, en donde m es definido como antes.

Alternativamente, compuestos de la fórmula (I) en donde R^5 es seleccionado del grupo que consiste en



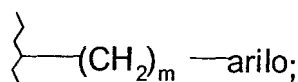
ES 2 314 633 T3

dicho heteroarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_v R^{53}$ son también preferidos, en donde m, v y R^{53} están definidos como antes. Más preferiblemente, el heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste en

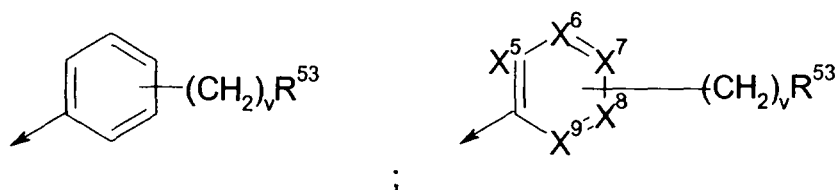


en donde v y R^{53} son definidos como antes, R^{58} es independientemente seleccionado de H, halógeno y alquilo inferior, D^1 es O o S, y D^2 es O, S, o NR^{58} , y en donde, cuando dicho compuesto contiene dos grupos $(CH_2)_v R^{53}$, dichos grupos pueden ser opcionalmente unidos juntos con los átomos a los que están unidos para formar un anillo.

En una realización preferida alternativa, los compuestos de la fórmula (I) preferidos son aquellos en donde R^5 es seleccionado del grupo que consiste en



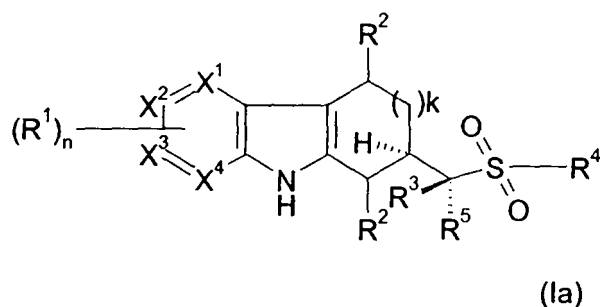
en donde el arilo es seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R^{53} es descrito como antes, y en donde X^5 , X^6 , X^7 , X^8 y X^9 son seleccionados de carbono y nitrógeno con la condición que no más de dos de X^5 , X^6 , X^7 , X^8 y X^9 pueden ser N a la vez, y en donde m y v son definidos como antes. Preferiblemente, m es 0. Preferiblemente, arilo es fenilo sustituido con $-(CH_2)_v R^{53}$, en donde R^{53} y v son como se describieron antes.

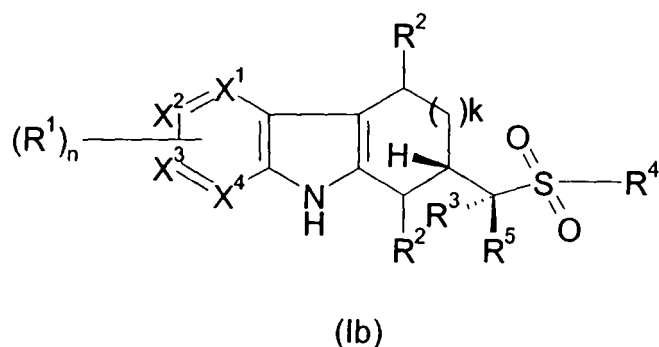
Realizaciones preferidas cómo se describen anteriormente son aquellas, en donde R^5 es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en oxadiazolilo, oxazolilo y benzotiazolilo, que el heteroarilo es opcionalmente sustituido con alquilo inferior, carbonilo alcoxi inferior o fenilo, que el fenilo es opcionalmente sustituido con carboxilo, carbonil alquilo inferior, carbamoilo o di(alquilo inferior)carbamoilo. Más preferidos son aquellos compuestos, en donde R^5 es 5-metil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-benzoato de metilo)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(ácido 4-benzoico)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-benzamida)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-dimetilbenzamida)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 4-(carboxato de metilo)-oxazo-2-ilo o benzotiazol-2-ilo.

Compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos de la fórmula (Ia)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n , k , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cómo se describen anteriormente. Preferiblemente, R^3 es halógeno o alquilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos de la fórmula (Ib)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n , k , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cómo se describen anteriormente. Preferiblemente, R^3 es halógeno o alquilo.

Particularmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula (I), en donde m es cero.

Compuestos preferidos de la fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-acetato de metilo;

Bencenosulfonil-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-ilo)-propionato de metilo

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

ES 2 314 633 T3

- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metanosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;
- 5 (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-fluoro-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- 10 (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*b*]indol-7-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- 15 (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-ilo)-propionato de metilo;
- 20 (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-ilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-ilo)-propionato de metilo;
- 25 (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-ilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- 30 (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(5-cloro-1,2,3,8-tetrahidro-4,8-diaza-ciclopenta[*a*]inden-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- 35 (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(naftalen-1-sulfonilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(naftalen-2-sulfonilo)-propionato de metilo;
- 40 (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(tolueno-3-sulfonilo)-propionato de metilo;
- 45 (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(3-metoxi-bencenosulfonilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-(2-Cloro-bencenosulfonilo)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(2-metoxi-bencenosulfonilo)-propionato de metilo;
- 50 (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(4-fluoro-bencenosulfonilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-(3-Cloro-bencenosulfonilo)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;
- 55 (*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonilo)-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-(3-Cloro-Bencenosulfonilo)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-acetato de metilo;
- 60 (*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-(3,4-difluoro-bencenosulfonilo)-fluoro-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-(piridina-3-sulfonilo)-acetato de metilo;
- 65 (*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-ilo)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonilo)-acetato de metilo;

ES 2 314 633 T3

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(piridina-2-sulfonilo)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-(3,4-difluoro-bencenosulfonilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(piridina-3-sulfonilo)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-(piridina-2-sulfonilo)-propionato de metilo;

ácido (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propiónico;

ácido (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acético;

(*RS,SR*)-2-(1-Bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etilo)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionitrilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionitrilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetonitrilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-*N*-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-*N*-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-*N,N*-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-fluoro-*N,N*-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-*N,N*-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-*N,N*-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-*N*-benzil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-*N*-(4-ciano-bencilo)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-*N*-(4-bromo-bencilo)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-*N*-(3,5-difluoro-bencilo)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-4-([2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino)-metilo)-benzoato de metilo;

(*RS,SR*)-3-([2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino)-metilo)-benzoato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-*N*-(2-ciano-bencilo)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;

ES 2 314 633 T3

(*RS,SR*)-N-Alil-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-N-(3-ciano-bencilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

Ácido (*RS,SR*)-3-([2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino)-metilo)-benzoico;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-N-(3-hidroximetil-benzilo)-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*S*)-2-[(*R*)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*R*)-2-[(*S*)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[1-Bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-etilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-(Bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-fluoro-metilo]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-metanol;

ácido (*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico;

amida del ácido (*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-7-Cloro-2-[(3-cloro-Bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-7-Cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-isoindol-1,3-diona;

(*RS,SR*)-C-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-metilamina;

ES 2 314 633 T3

- (*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dimetil-amina;
- (*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dietil-amina;
- (*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dietil-amina;
- (*RS,SR*)-2-(Bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;
- (*RS,SR*)-N-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-acetamida;
- (*RS,SR*)-N-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-benzamida;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;
- (6-Bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-ilo)-metanosulfonil-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-metanosulfonil-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-(6-Dimetilamino-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-metanosulfonil-propionato de metilo;
- y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.
- Otros compuestos preferidos de la fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en
- (3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-(3-bromo-bencenosulfonilo)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-(3-pirrolidin-1-il-bencenosulfonilo)-propionato de metilo;
- (*RS,SR*)-2-[1-(3-bromo-bencenosulfonilo)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-etilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;
- (*RS,SR*)-2-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;
- (*RS,SR*)-2-[(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-(3-bromo-bencenosulfonilo)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;
- (*RS,SR*){3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metano-sulfonilo]-fenilo}-dimetil-amina;
- (*RS,SR*)-7-cloro-2-[(3-etinil-bencenosulfonilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;
- (*RS,SR*)-2-[5-(4-benciloxi-bencilo)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonilo)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;
- (*RS,SR*)-7-cloro-2-[(3-etil-bencenosulfonilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;
- (*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoato de metilo;
- ácido (*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

ES 2 314 633 T3

(RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-fenilo)-metanol;

(RS,SR)-2-{bencenosulfonil-fluoro-[5-(4-iodo-bencilo)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo]-metilo}-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

ácido (RS,SR)-4-{5-[(bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

ácido (RS,SR)-4-{5-[bencenosulfonilo-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetilo}-benzoico;

(RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzamida;

(RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N-metil-benzamida;

(RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N,N-dimetil-benzamida;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-N-{2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-7-ilo}-N-metil-amina;

2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-N-metil-N-(3-metil-but-2-enilo)-acetamida;

(RS,SR)-5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonitrilo;

(RS,SR)-{5-[-bencenosulfonil-(-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-4-[(5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo)-amino)-metilo]-benzoato de metilo;

(RS,SR)-3-[(5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo)-amino)-metilo]-benzoato de metilo;

(RS,SR)-{4-[(5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo)-amino)-metilo]-fenilo}-metanol;

(RS,SR)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-N-{5-[(S)-bencenosulfonil-((R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-2,2,2-trifluoro-acetamida

2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-Bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-oxazol-4-carboxilato de metilo;

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas.

ES 2 314 633 T3

Compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-(3,4-difluoro-bencenosulfonilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-*N,N*-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*S*)-2-[(*R*)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*R*)-2-[(*S*)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

Otros compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

(*RS,SR*)-2-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*){3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metano-sulfonilo]-fenilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoato de metilo;

Ácido (*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

(*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzamida;

(*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-*N,N*-dimetil-benzamida;

ES 2 314 633 T3

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-oxazol-4-carboxilato de metilo;

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

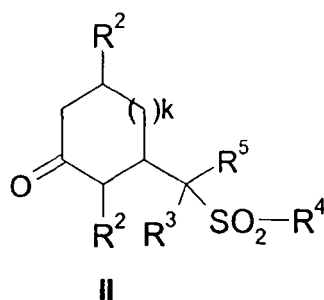
y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener diversos centros asimétricos y se pueden presentar en la forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden ser obtenidas por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un absorbente quirál o eluyente).

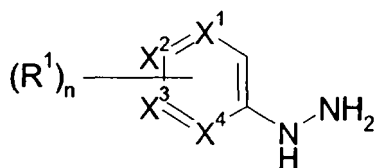
Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) individualmente constituyen realizaciones preferidas de la presente invención. Particularmente preferidos son los compuestos de la fórmula (I).

Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) en esta invención pueden ser derivatizados a grupos funcionales para proporcionar derivados capaces de reconvertirse en el compuesto inicial *in vivo*.

La presente invención también se refiere a un proceso para la elaboración de los compuestos de la fórmula (I) como se describe anteriormente, el proceso comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y k tienen los significados dados anteriormente, con un compuesto de la fórmula III



en donde R^1 , n , X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 tienen los significados dados anteriormente, y opcionalmente convirtiendo el compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable y/o un éster farmacéuticamente aceptable.

Reacciones de un compuesto de la fórmula (II) con una hidrazina de la fórmula (III) pueden llevarse a cabo por procedimientos conocidos en el campo y como se describe en el Esquema 1 a continuación. Por ejemplo, cuando reacciona una hidrazina sustituida con arilo con un compuesto de la fórmula (II), el ácido acético puro se puede utilizar en la síntesis de Indol-Fischer modificada, entre temperatura ambiente y 40°C cuando k es 1, y entre temperatura ambiente y 75°C cuando k es 0. Alternativamente, cuando reacciona una hidrazina de heteroarilo, la reacción puede tener lugar a 120°C en un tubo sellado.

En otra realización, cuando compuestos de la fórmula (I) contienen un grupo R^5 que es una amida terciaria, compuestos de la fórmula I pueden llevarse a cabo por procedimientos conocidos en el campo y como se describe en el Esquema 5 y Esquema 6 a continuación.

La invención además se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se describe anteriormente, cuando se elaboran de acuerdo con un procedimiento descrito anteriormente.

Cómo se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden ser usados como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXR α y/o LXR β . Ejemplos de tales enfermedades son niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, enfermedades inflamatorias como colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio como la enfermedad de Alzheimer o la función cognitiva deteriorada/mejorable. El uso de compuestos de la fórmula (I) en el tratamiento de aterosclerosis, niveles bajos de colesterol de las HDL, diabetes mellitus no dependiente de insulina, y el síndrome metabólico es preferido. Los compuestos de fórmula (I) pueden además ser utilizados para el tratamiento y profilaxis de la degeneración macular relacionada con la edad.

La invención por lo tanto también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente y un transportador farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

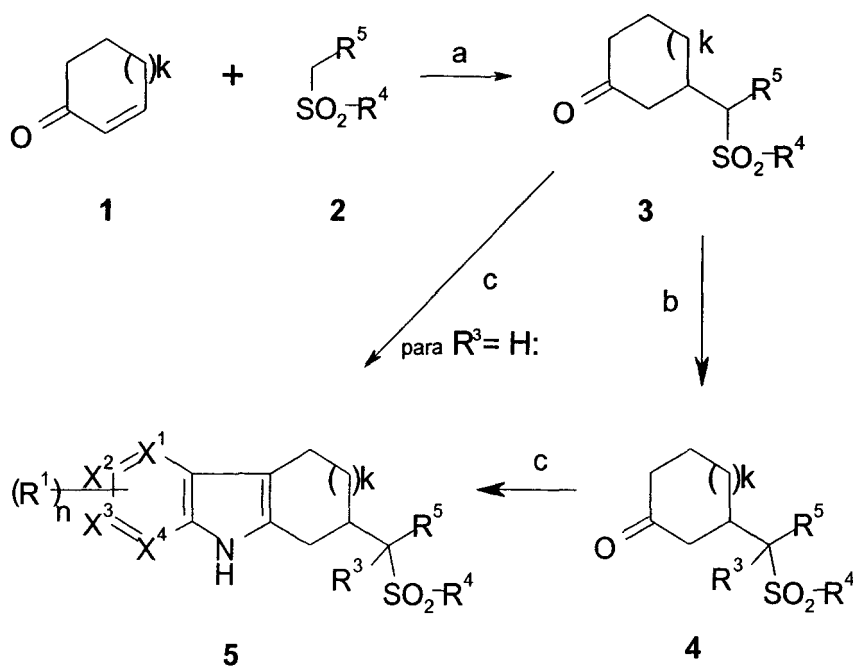
Además, la invención se refiere a compuestos como se describen anteriormente para su uso como sustancias terapéuticas activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXR α y/o LXR β . Ejemplos preferidos de tales enfermedades son aterosclerosis, niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y enfermedades inflamatorias.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos como se describen anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXR α y/o LXR β tales como aterosclerosis, niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y/o enfermedades inflamatorias.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser elaborados por los métodos dados a continuación, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas individuales de la reacción son conocidas por las personas expertas en el campo. Los materiales de inicio están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos análogos a los métodos dados a continuación o en los ejemplos o por métodos conocidos en el campo. En caso de que no se indique lo contrario todos los sustituyentes mencionados en los Esquemas 1, 2a, 2b, 3, 4, 5, y 6 se describen como anteriormente. El sustituyente R² significa hidrógeno y por eso no siempre se menciona.

Compuestos de la fórmula I pueden ser preparados por la siguiente Reacción Esquema 1:

Esquema 1



Formula (I)

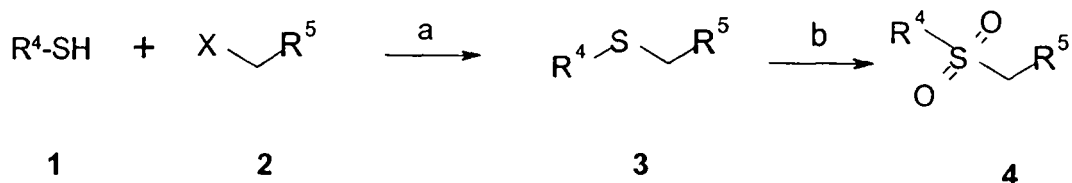
en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, X, k, y n tienen los significados dados anteriormente. R² quiere decir hidrógeno y por eso no se menciona en la fórmula (I).

La adición de Michael de un derivado sulfonyl 2 a una 2-enona cíclica 1, a temperatura ambiente en MeOH que contiene 10-20% de NaOMe o en THF o acetonitrilo en presencia de bases tales como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , aporta la correspondiente cetona 3-sustituida cíclica 3 (paso a). La alquilación de 3 se puede llevar a cabo con NaH en DMF a 0°C seguida de la adición del electrófilo R^3-X (por ejemplo, MeI, N-fluorobencenosulfonimida) para dar 4 como una mezcla racémica de diastereómeros (paso b). Los dos diastereómeros (*RS,SR*) y (*RR,SS*) se pueden separar por cromatografía en columna en gel de sílice en esta etapa. Una síntesis de Fischer-Indol modificada se utiliza para preparar compuestos de la fórmula (I). La reacción de la cetona 3 o 4 con la arilhidrazina (arilhidrazina sustituida) en ácido acético puro entre temperatura ambiente y 40°C para $k=1$, y entre temperatura ambiente y 75°C para $k=0$, y alrededor de 120°C en un tubo sellado para heteroarilhidrazinas da lugar a compuestos de fórmula (I) (paso c).

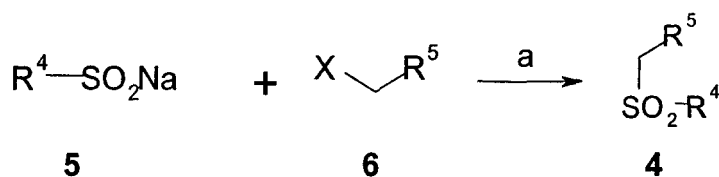
Grupos funcionales presentes en R^1 y R^4 pueden ser transformados en otros grupos funcionales en esta etapa de la síntesis utilizando procedimientos estándar comúnmente conocidos en el campo. Típicos ejemplos son el reemplazamiento de un sustituyente de yodo o bromo por un grupo amino utilizando las condiciones de acoplamiento de *Buchwald* o el reemplazamiento de un sustituyente de yodo o bromo por un grupo 1-alquínico utilizando condiciones de acoplamiento *Sonogashira*. Estas partes de alquínico pueden ser además modificadas a residuos alquilo por hidrogenación. Grupos funcionales presentes en R^5 pueden ser convertidos en otros residuos por formaciones listadas por R^1 y R^4 o por conversión de un grupo alcóxycarbonilo en un grupo carboxilo por hidrólisis en presencia de LiOH o NaOH, de un grupo carboxilo en un grupo aminocarbonilo utilizando una amina primaria o secundaria y un péptido unido reactivo tales como p.ej. EDCI, de un grupo alcóxycarbonilo en un residuo hidroxialquilo por reducción con $LiAlH_4$, o de un residuo hidroxialquilo en una parte del éter por alquilación. Si se requiere el nitrógeno de los tetrahidrocarbazoles, 1,2,3,3a,4,8b-tetrahidro-ciclopenta[b]indoles y heterociclos relacionados puede ser BOC- o Z- protegido previo a estas transformaciones.

Para la preparación de los derivados de sulfonyl 2 necesarios para la adición de Michael en el esquema 1, pueden ser utilizadas las dos siguientes rutas sintéticas diferentes. El esquema 2a describe la síntesis de derivados sulfonyl empezando por la alquilación de tioles 1 con un electrófilo de fórmula 2 en presencia de una base para dar los sulfuros 3. Las bases preferidas son K_2CO_3 utilizando acetona como solvente o NaH en DMF (paso a). Los sulfuros 3 son posteriormente oxidados a los correspondientes derivados sulfonyl 4 con Oxone (peroximonosulfato de potasio) en MeOH a temperatura ambiente toda la noche, o con *m*CPBA en $CHCl_3$ o CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (paso b).

Esquema 2a



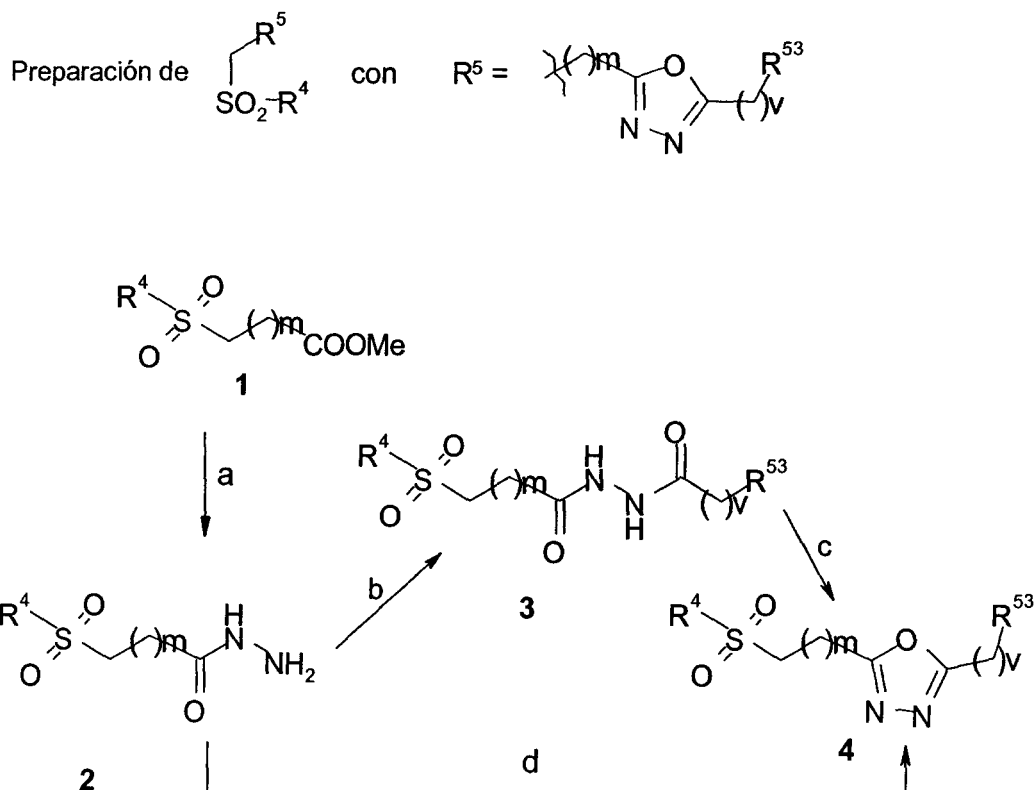
Esquema 2b



Una ruta alternativa a los derivados de sulfona se describe en el esquema 2b. La sal sódica del ácido sulfínico 5, disponible comercialmente o preparada a partir del correspondiente ácido sulfínico y una base, puede ser tratada con el electrófilo 6 para conseguir derivados de sulfona 4 (p.ej. Y. Nagao, S. Yamada, E. Fujita, *Tet. Lett.* **1983**, 2291-2294).

Si se pretende producir compuestos de fórmula I en donde los derivados sulfonyl soporten un R^5 en una parte del [1,3,4]-oxadiazol sustituido, se puede usar el proceso descrito en el Esquema 3. La adición de hidrazina hidratada al éster 1 (preparado como se describe en el Esquema 2a, por $R^5 = X-CH_2-(CH_2)_mCO_2Me$) en MeOH a temperatura ambiente da lugar a la hidrazina 2 (paso a). La hidrazina 2 es acetilada con anhídrido acético en ácido acético al intermediario de fórmula 3 (paso b), que es ciclado con $POCl_3$ en acetonitrilo a 4 (paso c). Alternativamente, el oxadiazol 4 puede ser preparado por tratamiento de la hidrazina 2 en $POCl_3$ en presencia del ácido carboxílico $R_{53}-(CH_2)_v-COOH$ a reflujo (ruta d). Una forma adicional de la preparación de derivados 4 es el tratamiento de la hidrazina 2 en trimetil ortoformiato con $POCl_3$.

Esquema 3



La preparación de derivados sulfonilo con una porción [1,2,4]-oxadiazol sustituido en alguna parte se describe en el Esquema 4 a continuación (compuestos 5). El tratamiento de derivados nitrilo 1 con hidrocloreuro de hidroxilamina y NaOMe en MeOH a temperatura ambiente aporta derivados amino-hidroxiimino 2 (paso a), que son convertidos en los oxadiazoles 4 por reacción con el compuesto 3 utilizando uno de los siguientes métodos (paso b):

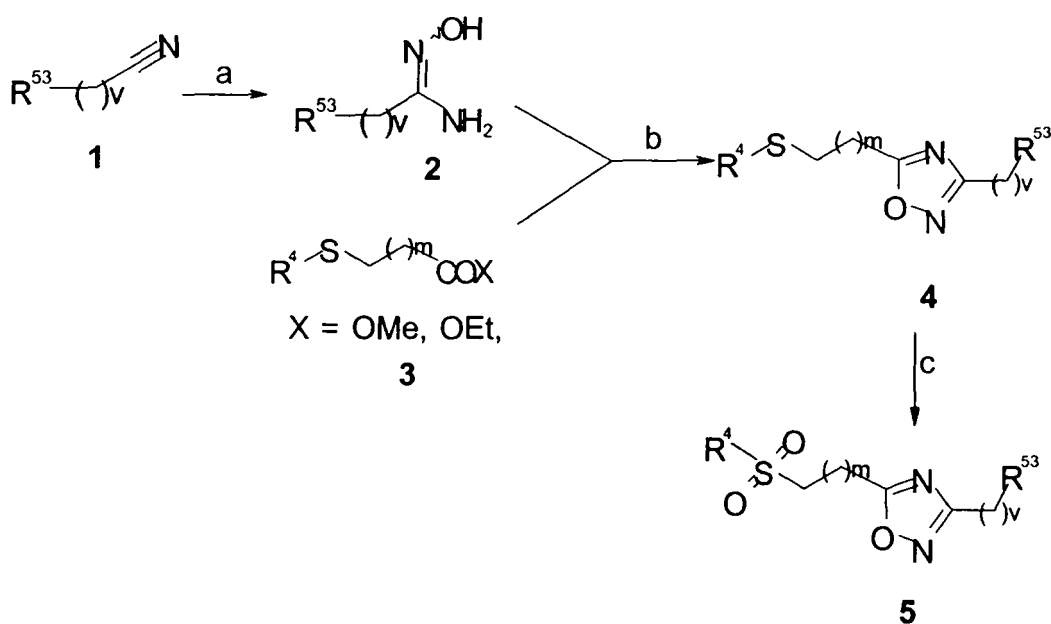
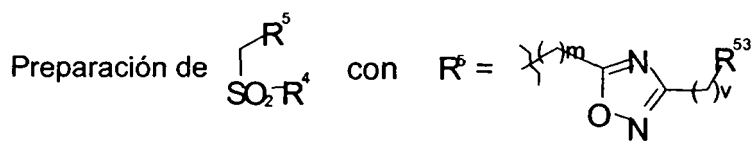
Método A) Después del tratamiento de 2 con NaH en THF a temperatura ambiente, se añade el éster 3 y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 2 horas.

Método B) Alternativamente, 2 se trata a temperatura ambiente en THF con 3 (por X= Cl) durante 2 horas. Después de la evaporación del solvente, la mezcla se lleva a reflujo en dioxano toda la noche en presencia de filtros moleculares.

Los sulfuros resultantes 4 son oxidados a derivados sulfonilo de la fórmula 5 con *m*CPBA a temperatura ambiente en CHCl_3 (paso c).

(Esquema pasa a página siguiente)

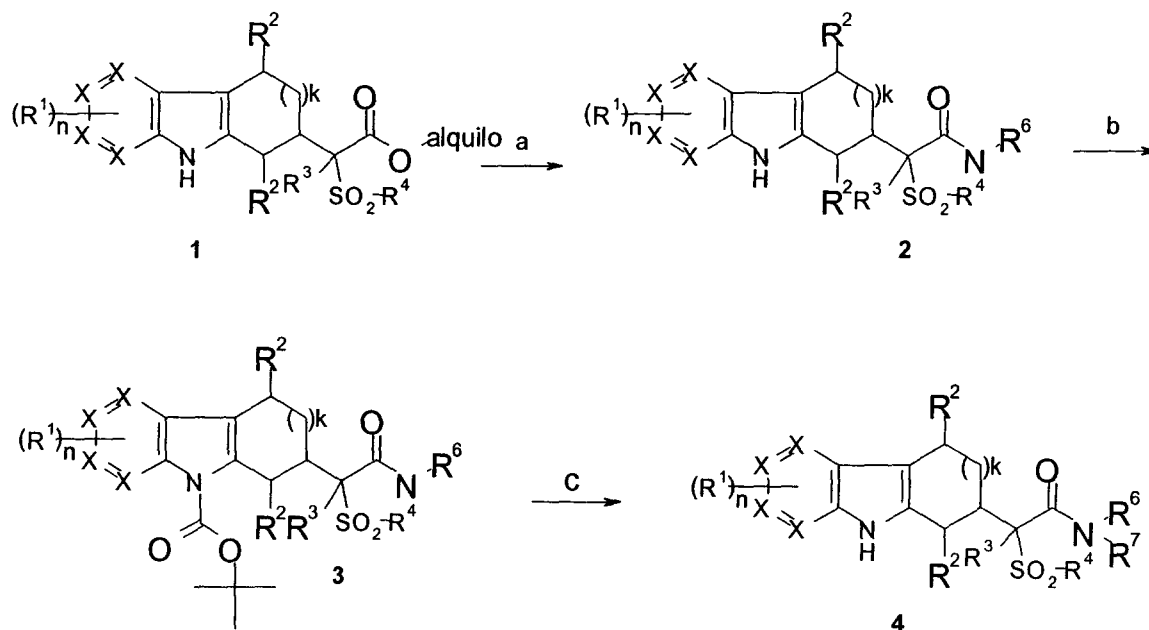
Esquema 4



La preparación de compuestos de fórmula general (I) con R^5 siendo una amida terciaria se muestra p ej. en el Esquema 5. Ésteres de tipo 1 (preparados siguiendo el procedimiento descrito arriba) son convertidos en amidas secundarias 2 por reacción con una amina primaria y KCN en un tubo sellado (paso a). La protección Boc utilizando $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 a temperatura ambiente aporta los compuestos 3 (paso b), que se alquilan vía desprotonación con NaH en THF y se tratan con una gama de electrófilos. La desprotección mediada por THFA en CH_2Cl_2 aporta los compuestos finales 4 (paso c).

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 5



Alquilo es preferiblemente metilo o etilo

Los siguientes tests se llevaron a cabo para determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales.

Grupos funcionales presentes en R^4 o R^{53} pueden -si se desea o se requiere- ser transformados en otros grupos funcionales en una etapa idónea de la síntesis utilizando procedimientos estándares comunmente conocidos en el campo. Típicos ejemplos son la transformación de un grupo alcóxicarbonilo en un grupo carboxilo por hidrólisis en presencia de LiOH, de un grupo carboxilo en un grupo aminocarbonilo utilizando una amina primaria o secundaria y un reactivo peptídico de acoplamiento tal como p.ej. EDCI, reemplazamiento de un sustituyente de yodo o bromo por un grupo amino utilizando las condiciones de acoplamiento de *Buchwald* o el reemplazamiento de un sustituyente de yodado o bromo por un grupo 1-alquínico utilizando condiciones de acoplamiento *Sonogashira*. Si se requiere el nitrógeno de los tetrahydrocarbazoles, 1,2,3,3a,4,8b-tetrahydro-ciclopenta[b]indoles y heterociclos relacionados pueden ser protegidos por BOC o Z previo a estas transformaciones.

Información General

Antecedentes de información de los ensayos realizados pueden encontrarse en: Nichols JS *et al.* "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", Anal Biochem. 1998, 257: 112-119.

Vectores de expresión en mamíferos se construyeron para expresar LXR α y LXR β humanos de longitud completa. Vectores de expresión bacterianos se construyeron para producir glutation-s-transferasa (GST) fusionada a dominios de unión de ligandos (LBD) de LXR α humano (aa 164 a 447) y LXR β humano (aa 155 a 460). Para conseguir esto, las porciones de las secuencias codificantes de los LBD fueron amplificadas a partir de clones de longitud completa por PCR y después subclonados en vectores plasmídicos. Los clones finales se verificaron por análisis de secuencia de DNA (Willy *et al.*, Genes Dev. 1995, 9:1033-45; Song *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91:10809-13).

Se realizaron la inducción, expresión, y purificación de las proteínas de fusión en cepas de células *E. coli* BL21 (pLysS) por métodos estándar (Ref: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, editado por Ausubel *et al.*).

Ensayo de Unión de Radioligando

La unión al receptor LXR α y LXR β se ensayó en un tampón consistente en HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 10 mM, MgCl₂ 5 mM. Para cada uno de los 96 pozos de reacción, 500 ng de proteínas de fusión GST-LXR α -LBD o 700 ng de proteínas de fusión GST-LXR β -LBD se unieron a 80 μ g o 40 μ g de cuentas de SPA (Pharmacia Amersham) respectivamente, en un volumen final de 50 μ l por agitación. La mezcla resultante fue incubada durante 1 h a

ES 2 314 633 T3

temperatura ambiente y centrifugada durante 2 min a 1300 X g. El sobrenadante que contenía proteína no ligada se descartó, y el pellet semi-seco conteniendo las cuentas de cubiertas receptor se resuspendió en 50 μ l de tampón. Se añadió el radioligando (p ej. 100,000 dpm de (N-(2,2,2-trifluoroetilo)-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-
5 los compuestos del ensayo, y después se realizó el conteo por centelleo de proximidad. Todos los ensayos de unión realizaron en placas de 96 pozos y la cantidad de ligando unido se midió en un Packard TopCount utilizando OptiPlates (Packard). Las curvas de dosis-respuesta se realizaron dentro de un rango de concentración de 10^{-10} M a 10^{-4} M.

10 Ensayos de gen marcador transcripcional de Luciferasa

Células de riñón de hamster bebé (BHK21 ATCC CCL10) crecieron en un medio DMEM que contenía 10% de FBS a 37°C en una atmósfera 95%O₂:5%CO₂. Las células se sembraron en placas de 6 pozos a una densidad de 10⁵ Células/pozo y entonces se transfectaron tanto con plásmidos de expresión de LXR α de longitud total o de LXR β de
15 longitud total más un plásmido marcador expresando luciferasa bajo el control de elementos de respuesta de LXR. La transfección se llevó a cabo con el reactivo Eugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) de acuerdo con el protocolo sugerido. Seis horas tras la transfección, las células se recogieron por tripsinización y se sembraron en placas de 96 pozos a una densidad de 10⁴ células/pozo. Después de 24 horas para permitir la adherencia de las células, el medio se extrajo y se reemplazó por 100 μ l de medio libre de rojo fenol que contenía las sustancias del ensayo o los ligandos
20 control (concentración final de DMSO: 0,1%). Siguiendo la incubación de las células durante 24 horas con sustancias, 50 μ l del sobrenadante se descartó y entonces 50 μ l de reactivo de Luciferasa de Luz Constante (Roche Molecular Biochemicals) se añadió para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. La luminiscencia, como una medida de la actividad de la luciferasa, se detectó en un Packard TopCount. La activación transcripcional en presencia de una sustancia de ensayo se expresó como cambio en la luminiscencia comparada a aquellas células incubadas en ausencia
25 de la sustancia. Valores de EC₅₀ se calcularon usando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd. UK).

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tienen una actividad en al menos uno de los ensayos anteriores (EC₅₀ o IC₅₀) de 0,1 nM a 100 μ M, preferiblemente 0,1 nM a 1 μ M. (μ M significa micromolar).

30 Por ejemplo, los siguientes compuestos exhiben los siguientes valores de IC₅₀ en el ensayo de unión:

	Unión LXR α	Unión LXR β
	IC ₅₀ [μ mol/l]	IC ₅₀ [μ mol/l]
(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6- 40 cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H- carbazol-2-il)-propionato de 45 metilo	1,600	0,270
(RS,SR)-bencenosulfonil-(7- 50 cloro-1,2,3,4-tetrahidro- ciclopenta[b]indol-2-il)- 55 fluoro-acetato de metilo	0,090	0,050
(RS, SR) {3-[(7-cloro-1,2,3,4- 60 tetrahidro-ciclopenta[b]indol- 2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-metanosul- 65 fonil]-fenil}-dimetil-amina	0,043	0,006

Los compuestos de la fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden ser administrados, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de un modo que será familiar para cualquier persona experta en el campo cogiendo los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente apreciables, en una forma galénica de administración junto con materiales adecuados de transporte sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Materiales de transporte adecuados no son sólo materiales de transporte orgánicos. Así, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de este, talco, ácido esteárico o sus sales se pueden usar como materiales de transporte para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Materiales de transporte adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del principio activo los transportadores, no obstante, no deberían requerirse en caso de cápsulas de gelatina blanda). Materiales de transporte adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Materiales de transporte adecuados para las soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Adecuados materiales de transporte para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasos y polioles semilíquidos o líquidos. Materiales de transporte adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Estabilizadores usuales, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes de consistencia mejorada, agentes de sabor mejorado, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes son considerados como adyuvantes farmacéuticos.

La dosis de los compuestos de la fórmula I pueden variar en límites amplios dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración, y por supuesto, se adaptará a los requerimientos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se considera una dosis diaria alrededor de 1 a 1000 mg, se tiene en cuenta especialmente alrededor de 1 a 100 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el preciso perfil farmacocinético, el compuesto podría ser administrado con una o varias unidades de dosis diarias, por ejemplo de 1 a 3 unidades de dosis.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen alrededor de 1-500 mg, preferiblemente 1-100 mg, de un compuesto de fórmula I.

La presente invención se entenderá mejor a partir de los siguientes ejemplos, que tienen como fin la ilustración y no intentan limitar la invención definida en las reivindicaciones, que siguen aquí más tarde.

Ejemplos

Abreviaciones

BOC = t-butiloxycarbonilo, CH_2Cl_2 = diclorometano, CCl_4 = tetraclorometano, mCPBA = ácido m-cloroperbenzoico, CuI = yoduro de cobre, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = dimetilformamida, EDCI = 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et_2O = dietileter, Et_3N = trietilamina, eq = equivalente, base de Huenig = $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ = N-etil diisopropilamina, LiAlH_4 = hidruro de aluminio litio, MeOH = metanol, NaH = Hidruro sódico, NaOtBu = *tert*-butilato sódico, NBS = N-bromosuccinimida, TA = temperatura ambiente, THF = tetrahidrofurano, NaHCO_3 = bicarbonato sódico, NH_4Cl = cloruro de amonio, TFA = ácido trifluoroacético, NaOH = hidróxido sódico.

Comentarios generales

Todas las reacciones se realizaron bajo argón.

Ejemplo 1

Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-acetato de metilo

1.1

A una solución agitada de 9 g (0,042 mol) fenilsulfonilacetato de metilo en 90 mL de MeOH a 0°C, se añadieron 1,56 mL (0,008 mol, 0,2 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Tras 15 min, se añadieron 4,04 g (0,02 mol) de 2-ciclohexen-1-ona. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente en 4 horas, se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 1:1 proporcionó 11,50 g (88%) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite de color amarillo pálido, MS: 311 (MH⁺).

1.2

A 5 g (0,016 mol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en ácido acético glacial (30 mL), se añadieron 3,17 g (0,018 mol, 1,1 eq) de 4-clorofenilhidracina clorhidrato y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. Una solución acuosa de NaHCO₃ se añadió hasta alcanzar pH= 7, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice seguida de una trituración a partir de Et₂O proporcionó 4,3 g (64%) de bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, cristales de color marrón pálido, MS: 418 (MH⁺).

Ejemplo 2

Bencenosulfonil-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-acetato de metilo

De forma análoga al ejemplo 1.2, a partir de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-fluoro-fenil)-hidracina se preparó bencenosulfonil-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido de color amarillo pálido, MS: 402 (MH⁺).

Ejemplo 3

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo

3.1

A una solución agitada de 2 g (6,44 mmol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en 40 mL de DMF a 0°C, se añadieron 283 mg (7,09 mmol, 1,1 eq) de NaH (60%). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, y se añadieron 1,37 g (9,66 mmol, 1,5 eq) de yoduro de metilo. Tras 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se puso en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1, proporcionando 0,79 g (38%) de (RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido de color blanco, MS: 325 (MH⁺) y 0,71 g (34%) de (RR,SS)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido de color blanco, MS: 325 (MH⁺).

3.2

A 0,14 g (0,43 mmol) de (RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en ácido acético glacial (3 mL), se añadieron 88 mg (0,47 mmol, 1,1 eq) de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante toda la noche. Una solución acuosa de NaHCO₃ se añadió hasta que se alcanzó pH= 7, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1 seguido de un paso de trituración con Et₂O proporcionó 187 mg (65%) de (RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de sólido de color blanco, MS: 432 (MH⁺).

Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa. Columna: chiralpak AD, disolvente: 20% isopropanol/heptano.

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 4

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo

- 5 De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir del ácido *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo* y clorhidrato de (4-fluoro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo* en forma de un sólido blanco, MS: 416 (MH⁺).

10 Ejemplo 5

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo

- 15 De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo* y clorhidrato de (4-metil-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo* en forma de un sólido blanco, MS: 412 (MH⁺).

Ejemplo 6

- 20 *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo*

- De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir del *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo* y clorhidrato de (4-nitro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo* en forma de un sólido amarillo claro, MS: 460 (MNH₄⁺).

Ejemplo 7

- 30 *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo*

- De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir del *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo* y clorhidrato de (4-ciano-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo* en forma de un sólido amarillo claro, MS: 423 (MH⁺).

Ejemplo 8

- 40 *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-propionato de metilo*

8.1

- A 0,5 g (3,9 mmol) de 6-cloro-piridin-3-ilamina en 6 mL de 12M HCl a -20°C se añadió una solución de 0,36 g (5,2 mmol, 1,3 eq) de nitrato de sodio disuelto en 2 mL de H₂O. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, y se añadieron 4,4 g (19,5 mmol, 5 eq) de cloruro de estaño dihidratado disueltos en 2 mL de 12M HCl. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara 0°C en 40 min, y el precipitado blanco se recuperó por filtración y se lavó con Et₂O para proporcionar 0,35 g (62%) de clorhidrato de(6-cloro-piridin-3-il)-hidracina en forma de un sólido blanco, MS: 144 (MH⁺).

8.2

- 50 En un tubo sellado, 50 mg (0,15 mmol) de *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo* en 4 mL de ácido acético glacial se trataron con 27 mg (0,18 mmol, 1,2 eq) de clorhidrato de (6-cloro-piridin-3-il)-hidracina y se agitó a 115°C durante 3 horas. Una solución acuosa de NaHCO₃ se añadió hasta que se alcanzó pH = 7, y la mezcla de reacción se trató con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/EtOAc 1:1 seguida de una trituración con Et₂O proporcionó 52 mg (76%) de *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-propionato de metilo* en forma de un sólido blanco, MS: 433 (MH⁺).

Ejemplo 9

- 65 *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo*

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir del *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo* y clorhidrato de fenil-hidracina se prepara *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo* en forma de un sólido amarillo claro, MS: 398 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 10

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-metanosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo

- 5 De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir del *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-metanosulfonil-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(6-metanosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 476 (MH⁺).

10 Ejemplo 11

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo

- 15 De forma análoga al 3.2, a partir del *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (2-fluoro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 416 (MH⁺).

Ejemplo 12

- 20 *(RS,SR)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo*

12.1

- 25 A una solución en agitación de 10 g (0,032 mol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en 110 mL de DMF a 0°C, se añadieron 1,42 g (0,035 mol, 1,1 eq) de NaH (60%). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, y se añadieron 15,71 g (0,048 mol, 1,5 eq) de N-fluorobencenosulfonimida. Después de 2 horas a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron por cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1, produciendo 3,06 g (27%) de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 329 (MH⁺) y 3,2 g (28%) de *(RR,SS)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 329 (MH⁺).

35 12.2

- 40 A 1,70 g (5,2 mmol) de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en ácido acético glacial (20 mL), se añadieron 1,05 g (5,72 mmol, 1,1 eq) de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante toda la noche. Una solución acuosa de NaHCO₃ se añadió hasta alcanzar pH = 7, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1 seguida de una trituración a partir de Et₂O proporcionó 1,56 g (70%) de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 436 (MH⁺).

- 45 Los enantiómeros se separaron por preparativas quirales HPLC. Columna: chiralpak AD, solvente: 20%isopropanol/heptano.

Ejemplo 13

- 50 *(RS,SR)-bencenosulfonil-fluoro-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-acetato de metilo*

- 55 De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-metil-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-acetato de metilo en forma de un sólido ligeramente amarillo, MS: 416 (MH⁺).

Ejemplo 14

- 60 *(RS,SR)-bencenosulfonil-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo*

- 65 De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-ciano-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-bencenosulfonil-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 427 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 15

(RS,SR)-bencenosulfonil-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

- 5 De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-bencenosulfonil-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 480; 482 (MH⁺).

10 Ejemplo 16

(RS,SR)-bencenosulfonil-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-fluoro-acetato de metilo

- 15 De forma análoga al ejemplo 8.2, a partir de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (6-cloro-piridin-3-il)-hidracina (ejemplo 8.1) se preparó *(RS,SR)*-bencenosulfonil-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 437 (MH⁺).

Ejemplo 17-18

- 20 *(RS,SR)-bencenosulfonil-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo*

y

- 25 *(RS,SR)-bencenosulfonil-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo*

- De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-3-fluoro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-bencenosulfonil-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 515; 517 (MNH₄⁺); (ejem-
30 plo 17) y *(RS,SR)*-bencenosulfonil-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 515; 517 (MNH₄⁺); (ejemplo 18). Los dos regioisómeros se obtuvieron en una proporción 1:1, y se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con Heptano/EtOAc 2:1.

35 Ejemplo 19

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo

19.1

- 40 A una solución en agitación de 1,26 g (5,9 mmol) de metilfenilsulfonilacetato en 20 mL de MeOH a 0°C, se añadieron 0,22 mL (1,17 mmol, 0,2 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Después de 15 min, se añadieron 0,53 g (6,5 mmol, 1,1 eq) de ciclopent-2-enona. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la TA en 4 horas, se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se
45 secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 1:1 proporcionó 1,34 g (77%) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 297 (MH⁺).

50 19.2

- A una solución en agitación de 2,4 g (8,1 mmol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en 15 mL de DMF a 0°C, se añadieron 389 mg (8,9 mmol, 1,1 eq) de NaH (60%). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, y se añadieron 1,72 g (12,1 mmol, 1,5 eq) de yoduro de metilo. Después de 2 horas
55 a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc (desde 2:1 hasta 2:1) y proporcionó 0,78 g (31%) de *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 311 (MH⁺) y 0,53 g (21%) de *(RR,SS)*-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS:
60 311 (MH⁺).

19.3

- 65 A 100 mg (0,32 mmol) de ácido *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo en ácido acético gacal (3 mL), se añadieron 63 mg (0,35 mmol, 1,1 eq) de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 5 horas. Cuando se completó, la reacción se monitorizó por HPLC y TLC. Una solución acuosa de NaHCO₃ se añadió hasta alcanzar pH= 7, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas

ES 2 314 633 T3

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel se sílice con heptano/ EtOAc 1:1 seguida de una trituración con Et_2O proporcionó 45 mg (34%) de *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 418 (MH^+).

Ejemplo 20

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo, MS: 461; 463 (MH^+).

Ejemplo 21

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir del *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-ciano-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón, MS: 409 (MH^+).

Ejemplo 22

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir del *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-metil-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 398 (MH^+).

Ejemplo 23

(RS,SR)-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

23.1

A una solución agitada de 1,34 g (4,5 mmol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en 15 mL de DMF a 0°C, se añadieron 199 mg (5,0 mmol, 1,1 eq) de NaH (60%). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, y se añadieron 2,14 g (6,75 mmol, 1,5 eq) de N-fluorobencenosulfonimida. Después de horas a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/ EtOAc (desde 2:1 hasta 2:1) produciendo 0,40 g (28%) de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 332 (MNH_4^+) y 0,52 g (37%) de *(RR,SS)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 332 (MNH_4^+).

23.2

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 439 (MNH_4^+).

Ejemplo 24

(RS,SR)-bencenosulfonil-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-bencenosulfonil-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 466; 468 (MH^+).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 25

(RS,SR)-bencenosulfonil-(5-cloro-1,2,3,8-tetrahidro-4,8-diaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-fluoro-acetato de metilo

- 5 De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (RS,SR)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (6-cloro-piridin-3-il)-hidracina se preparó (RS,SR)-bencenosulfonil-(5-cloro-1,2,3,8-tetrahidro-4,8-diaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 423 (MH⁺).

10 Ejemplo 26-27

(RS,SR)-bencenosulfonil-(7-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

y

- 15 *(RS,SR)-bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo*

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (RS,SR)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-3-fluoro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-bencenosulfonil-(7-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 484; 486 (MH⁺); (ejemplo 26) y (RS,SR)-bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 484; 486 (MH⁺); (ejemplo 27). Los dos regioisómeros se obtuvieron en una proporción de 1:1 y se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1.

25

Ejemplo 28

(RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-(naftalen-1-sulfonil)-propionato de metilo

- 30 28.1

A una suspensión en agitación de 3,1 g (0,019 mol) de naftalen-1-tiol y 2,94 g (0,021 mol, 1,1 eq) de K₂CO₃ en 100 mL de propan-2-ona enfriado a 0°C, se añadieron 3,15 g (0,029 mol, 1,5 eq) de cloro-acetato de metilo en una porción. Se quitó del baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante un tiempo adicional de 4 horas. La reacción se filtró, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se puso en 100 mL de MeOH. Se añadieron 14,3 g (0,023 mol, 1,2 eq) de Oxone (peroximonosulfato de potasio) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Las sales se filtraron, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc (desde 4:1 hasta 1:2) para producir 2,78 g (55%) de (naftalen-1-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, MS: 265 (MH⁺).

40

28.2

45 A una solución en agitación de 2,75 g (0,010 mol) de (naftalen-1-sulfonil)-acetato de metilo en 100 mL de MeOH a TA, se añadieron 0,19 mL (0,011 mol, 1,1 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Después de 15 min, se añadieron 1,1 g (0,011 mol, 1,1 eq) de 2-ciclohexen-1-ona. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas seguido de 4 horas adicionales a 60°C, se diluyó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc (desde 4:1 hasta 1:2) proporcionó 1,78 g (48%) de (naftalen-1-sulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, un aceite naranja claro, MS: 361 (MH⁺).

50

28.3

55 De forma análoga al ejemplo 3.1: 1,74 g (4,8 mmol) de (naftalen-1-sulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo se disolvieron en 10 mL de DMF a 0°C. Se añadieron 232 mg (5,3 mmol, 1,1 eq) de NaH (60%) y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos antes de la adición de 1,03 g (7,2 mmol, 1,5 eq) de yoduro de metilo. La reacción se agitó durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con AcOEt/heptano 2:1, proporcionó 0,30 g (17%) de (RS,SR)-2-(naftalen-1-sulfonil)-2-(3-oxociclohexil)-propionato de metilo en forma de una espuma blanca MS: 375 (MH⁺) y 0,42 g (23%) de (RR,SS)-2-(naftalen-1-sulfonil)-2-(3-oxociclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco MS: 375 (MH⁺).

60

65

ES 2 314 633 T3

28.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de *(RS,SR)*-2-(naftalen-1-sulfonyl)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-1-sulfonyl)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón, MS: 483 (MH⁺).

Ejemplo 29

10 *(RS,SR)*-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-2-sulfonyl)-propionato de metilo

29.1

15 De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de naftalen-2-tiol y cloro-acetato de metilo se preparó (naftalen-2-sulfonyl)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 265 (MH⁺).

29.2

20 De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (naftalen-2-sulfonyl)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (naftalen-2-sulfonyl)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite naranja claro, MS: 361 (MH⁺).

25 29.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (naftalen-2-sulfonyl)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó *(RS,SR)*-2-(naftalen-2-sulfonyl)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 375 (MH⁺).

30

29.4

35 De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de *(RS,SR)*-2-(naftalen-2-sulfonyl)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-2-sulfonyl)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo, MS: 483 (MH⁺).

Ejemplo 30

40 *(RS,SR)*-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-propionato de metilo

30.1

45 De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 3,4-dicloro-bencenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 284 (MH⁺).

30.2

50

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido amarillo claro, MS: 380 (MH⁺).

55

30.3

60 De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó *(RS,SR)*-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 394 (MH⁺).

30.4

65 De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de *(RS,SR)*-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 501 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 31

(RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo

31.1

De forma análoga el ejemplo 28.1, a partir de 3-metil-benzenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (tolueno-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 229 (MH⁺).

31.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (tolueno-3-sulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3-oxo-ciclohexil)-(tolueno-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 325 (MH⁺).

31.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (3-oxo-ciclohexil)-(tolueno-3-sulfonil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (RS,SR)-2-(3-oxo-ciclohexil)-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 339 (MH⁺).

31.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (RS,SR)-2-(3-oxo-ciclohexil)-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 446 (MH⁺).

Ejemplo 32

(RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo

32.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 3-metoxi-benzenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite marrón claro, MS: 245 (MH⁺).

32.2

De forma análoga al 28.2, a partir (3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite naranja claro, MS: 341 (MH⁺).

32.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (RS,SR)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 355 (MH⁺).

32.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (RS,SR)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 462 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 33

(RS,SR)-2-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo

33.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 2-cloro-bencenotiol y bromo-acetato de metilo se preparó (2-cloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 249 (MH⁺).

33.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (2-cloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (2-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 345 (MH⁺).

33.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (2-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (RS,SR)-2-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de cristales blancos, MS: 359 (MH⁺).

33.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (RS,SR)-2-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-(2-clorobencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 467 (MH⁺).

Ejemplo 34

(RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo

34.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 2-metoxi-bencenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (2-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de cristales blancos, MS: 245 (MH⁺).

34.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (2-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (2-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 341 (MH⁺).

34.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (2-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (RS,SR)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 355 (MH⁺).

34.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (RS,SR)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 462 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 35

(RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-propionato de metilo

35.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 4-fluoro-benzenotiol y bromoacetato de metilo se preparó (4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 233 (MH⁺).

35.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (4-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, cristales blancos, MS: 329 (MH⁺).

35.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (4-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (RS,SR)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 343 (MH⁺).

35.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (RS,SR)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 450 (MH⁺).

Ejemplo 36

(RS,SR)-2-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo

36.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 3-cloro-benzenotiol y bromo-acetato de metilo se preparó (3-cloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 249 (MH⁺).

36.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (3-cloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 345 (MH⁺).

36.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (3-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (RS,SR)-2-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 359 (MH⁺).

36.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (RS,SR)-2-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 467 (MH⁺).

Ejemplo 37

(RS,SR)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo

37.1

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de (4-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (RS,SR)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 347 (MH⁺).

37.2

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (RS,SR)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 454 (MH⁺).

Ejemplo 38

(RS,SR)-(3-cloro-bencenosulfonil)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

38.1

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de (3-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (RS,SR)-(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 363 (MH⁺).

38.2

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (RS,SR)-(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-(3-cloro-bencenosulfonil)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 471 (MH⁺).

Ejemplo 39

(RS,SR)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo

39.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 3-fluoro-bencenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 233 (MH⁺).

39.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 329 (MH⁺).

39.3

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de (3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (RS,SR)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 347 (MH⁺).

39.4

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (RS,SR)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 454 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 40

(RS,SR)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo

40.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 3,4-difluoro-bencenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 251 (MH⁺).

40.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 347 (MH⁺).

40.3

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (RS,SR)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 365 (MH⁺).

40.4

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (RS,SR)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 472 (MH⁺).

Ejemplo 41

(RS,SR)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo

41.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de piridina-3-tiol y cloroacetato de metilo se preparó (piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite amarillo, MS: 216 (MH⁺).

41.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3-oxo-ciclohexil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo, MS: 312 (MH⁺).

41.3

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de (3-oxo-ciclohexil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (RS,SR)-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de cristales blancos, MS: 330 (MH⁺).

41.4

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (RS,SR)-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 437 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 42

(RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo

42.1

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 327 (MH⁺).

42.2

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (RS,SR)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 345 (MH⁺).

42.3

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (RS,SR)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 452 (MH⁺).

Ejemplo 43

(RS,SR)-(3-cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

43.1

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (3-cloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 348 (MNH₄⁺).

43.2

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (3-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (RS,SR)-(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 366 (MNH₄⁺).

43.3

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (RS,SR)-(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-(3-cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 457 (MH⁺).

Ejemplo 44

(RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo

44.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de la piridina-2-tiol y cloro-acetato de metilo se preparó (piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 216 (MH⁺).

44.2

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3-oxo-ciclopentil)-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 298 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

44.3

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (3-oxo-ciclopentil)-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 316 (MH⁺).

44.4

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (*RS,SR*)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 423 (MH⁺).

Ejemplo 45

(RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo

45.1

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 315 (MH⁺).

45.2

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 333 (MH⁺).

45.3

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (*RS,SR*)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 440 (MH⁺).

Ejemplo 46

(RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo

46.1

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 333 (MH⁺).

46.2

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 351 (MH⁺).

46.3

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (*RS,SR*)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 458 (MH⁺).

Ejemplo 47

(RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo

47.1

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (piridina-3-sulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo, MS: 298 (MH⁺).

47.2

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (piridina-3-sulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (RS,SR)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de cristales blancos, MS: 333 (MNH₄⁺).

47.3

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (RS,SR)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 423 (MH⁺).

Ejemplo 48

(RS,SR)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo

48.1

De forma análoga al ejemplo 19.2, a partir de (3-oxo-ciclopentil)-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo (ejemplo 44.2) y yoduro de metilo se preparó (RS,SR)-2-(3-oxo-ciclopentil)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 312 (MH⁺).

48.2

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (RS,SR)-2-(3-oxo-ciclopentil)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 419 (MH⁺).

Ejemplo 49

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato

A 50 mg (0,115 mmol) de (RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo (ejemplo 3) en 4 mL de THF/MeOH 1:1, se añadieron 0,29 mL de NaOH 2M(0,58 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas, acidificada hasta pH = 6 con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH 3:1 proporcionó 40 mg (82%) de (RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato en forma de un sólido blanco, MS: 435 (MNH₄⁺).

Ejemplo 50

(RS,SR)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato

De forma análoga al ejemplo 49, a partir de (RS,SR)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo se preparó (RS,SR)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato en forma de un sólido blanco, MS: 420 (M-H)⁻.

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 51

(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol

51.1

350 mg (0,81 mmol) de *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo* (a partir del ejemplo 3) en 10 mL de THF a 0°C, se trataron con 39 mg (0,89 mmol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) porción a porción en 30 min. Se añadieron 0,10 mL (1,22 mmol, 1,5 eq) de 1-cloro-2-metoxietano y se introdujo en un baño de hielo. Tras 2 horas, la reacción se paró por adición de NH₄Cl acuoso sat., se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo* en forma de un sólido amarillo, MS: 493 (MNH₄⁺). El material en bruto se usó en el siguiente paso sin más purificación.

51.2

A 402 mg (0,84 mmol) de *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo* en 6 mL de THF, 1,0 mL (1,0 mmol, 1,2 eq) de LiAlH₄ en THF se añadió a TA. Después de 30 min, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, y la evaporación del disolvente proporcionó *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propan-1-ol* en forma de un aceite incoloro, MS: 465 (MNH₄⁺). El material en bruto se usó en el siguiente paso sin más purificación.

51.3

130 mg (0,29 mmol) de *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propan-1-ol* en 5 mL de THF a 0°C se trataron con 14 mg (0,32 mmol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) porción a porción en 30 min. Se añadieron 30 µL (0,43 mmol, 1,5 eq) de MeI y la mezcla de reacción se agitó 2 horas más, fraccionada entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó. Una cromatografía en columna con heptano/EtOAc 1:2 dió 96 mg (72%) de *(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol* en forma de un sólido blanco, MS: 479 (MNH₄⁺).

51.4

95 mg (0,20 mmol) de *(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol* se disolvieron en 8 mL de MeOH/THF 1:1, y se añadieron 5 gotas de HCl 12M. La temperatura se elevó a 55°C y la solución se agitó durante 6 horas. Añadiendo NaHCO₃ 2M la solución se neutralizó hasta pH = 7, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1 proporcionó 11 mg (13%) de *(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol* en forma de un sólido blanco, MS: 418 (MH⁺).

Ejemplo 52

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionitrilo

52.1

A 9,4 g (0,052 mol) de bencenosulfonil-acetonitrilo en 200 mL de DME a -50°C, se añadieron 7,8 mL (0,052 mol, 1 eq) de TMEDA y 32,4 mL (0,052 mol, 1 eq) de *n*BuLi (1,6M en hexano) y se continuó mezclando durante 45 min. A la suspensión blanca resultante, se añadieron 4,98 g (0,052 mol, 1 eq) de ciclohex-2-enona y la temperatura se elevó hasta -10°C en 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en 180 mL de HCl 1M, se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y la recristalización a partir de AcOEt/Et₂O proporcionó 8,25 g (57%) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, cristales blancos, MS: 278 (MH⁺) (de forma análoga a: E. Hatzigrigoriou, L. Wartski, Synth. Comm., 1983, 14(4), 319-235).

52.2

4,0 g (0,014 mol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo en 40 mL de DMF se trataron con 0,69 g (0,016 mol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) porción a porción en 30 min a 0°C. Se añadieron 3,07 g (0,022 mol, 1,5 eq) de yoduro de metilo y se quitó el baño de hielo. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió dentro de agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna en gel de sílice con AcOEt/heptano 1:1 facilitó 4 g (98%) de 2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionitrilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 292 (MH⁺).

52.3

A 322 mg (1,10 mmol) de 2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionitrilo en 10 mL de ácido acético glacial, se añadieron 193 mg (1,21 mmol, 1,1 eq) de clorhidrato de (4-metil-fenil)-hidracina y se continuó agitando a TA toda la noche. Una solución acuosa de NaHCO_3 se añadió hasta $\text{pH} = 7$, y el producto se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con AcOEt/heptano 1:4, y se trituro con Et_2O . 158 mg (38%) de (*RR,SS*)-2-bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo y 123 mg (29%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo se aislaron en forma de un sólido amarillo claro, MS: 379 (MH^+).

Ejemplo 53

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo

De forma análoga al ejemplo 53.3, a partir de 2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionitrilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RR,SS*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo y (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo en forma de un sólido blanco, MS: 397 (M-H^-).

Ejemplo 54

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetonitrilo

54.1

3,85 g (0,014 mol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo en 40 mL de DMF se trataron con 0,68 g (0,016 mol, 1,1 eq) de NaH (55% en oil) porción a porción en 30 min a 0°C. Se añadieron 4,81 g (0,015 mol, 1,1 eq) de N-fluorobencenosulfonimida, y se introdujo en un baño de hielo. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, produciendo 4g de un aceite crudo, que consiste en una mezcla racémica de diastereómeros de bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación previa.

54.2

De forma análoga al ejemplo 52.3, a partir de bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RR,SS*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetonitrilo y (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetonitrilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 402 (M).

Ejemplo 55

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida

A 400 mg (0,92 mmol) de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo (a partir de ejemplo 12) en un tubo sellado se añadieron 20 mL de metilamina (solución 33% peso en EtOH) y 13 mg (0,27 mmol, 0,3 eq) de cianuro sódico. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas, y el disolvente se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc proporcionó 340 mg (86%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 435 (MH^+).

Ejemplo 56

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 55, a partir de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo (a partir de ejemplo 23) se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS438 (MNH_4^+).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 57

(RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida

- 5 De forma análoga al ejemplo 55, a partir de *(RS,SR)*-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo (a partir de ejemplo 39) se preparó *(RS,SR)*-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-benceno-sulfonil)-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 470 (MNH₄⁺).

10 Ejemplo 58

(RS,SR)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida

- 15 De forma análoga al ejemplo 55, a partir de *(RS,SR)*-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo (a partir de ejemplo 45) se preparó *(RS,SR)*-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 439 (MH⁺).

20 Ejemplo 59

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida

25 59.1

- A 950 mg (2,18 mmol) de *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida (a partir de ejemplo 56) en 10 mL de CH₂Cl₂ a TA se añadieron 0,60 mL (4,36 mmol, 2 eq) de Et₃N, 27 mg (0,22 mmol, 0,1 eq) de DMAP y 571 mg (2,62 mmol, 1,2 eq) de carbonato de *terc*-butilo. La mezcla de
30 reacción se agitó a TA durante 2 horas y se extrajo con HCl 1M. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna facilitó 682 mg (59%) de *(RS,SR)*-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco, MS: 552 (MNH₄⁺).

35 59.2

- 680 mg (1,27 mmol) de *(RS,SR)*-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en 10 mL de DMF se trataron con 83 mg (1,90 mmol, 1,5 eq) de NaH (55% en oil) porción a porción en 30 min a 0°C. Se añadieron 217 mg (1,52 mmol, 1,2 eq) de yoduro de metilo y la reacción se agitó
40 30 min más, y luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La materia en bruto se disolvió en 10 mL de CH₂Cl₂, y 1 mL de TFA se añadió a TA. Se añadió Na₂CO₃ acuoso hasta alcanzar pH = 7, y las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 1:1 proporcionó 420 mg (65%) de *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 449 (MH⁺).

Ejemplo 60

50 *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida*

- De forma análoga al ejemplo 59, a partir de *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida (a partir de ejemplo 57) se preparó *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 452
55 (MNH₄⁺).

Ejemplo 61

60 *(RS,SR)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida*

- De forma análoga al ejemplo 59, a partir de *(RS,SR)*-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida (a partir de ejemplo 58) se preparó *(RS,SR)*-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 467 (MH).

Ejemplo 62

(*RS,SR*)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]-indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-*N,N*-dimetil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 59, a partir de (*RS,SR*)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-*N*-metil-acetamida (a partir del ejemplo 58) se preparó (*RS,SR*)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-*N,N*-dimetil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 453 (MH⁺).

Ejemplo 63

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-*N*-benzil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida

60 mg (0,112 mmol) de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo (a partir del ejemplo 59,1) en 3 mL de THF se trataron con 7 mg (0,168 mmol, 1,5 eq) de NaH (55% en oil) a 0°C más de 40 min. Se añadieron 38 mg (0,224 mmol, 2eq) de bromometilbenceno y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en 3 mL de CH₂Cl₂, se añadió 1 mL de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por HPLC preparativa (columna C18) proporcionó 35 mg (60%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-*N*-benzil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 525 (MH⁺).

Ejemplo 64

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-*N*-(4-ciano-benzil)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo y 4-bromometil-benzonitrilo se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-*N*-(4-ciano-benzil)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 551 (MH⁺).

Ejemplo 65

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-*N*-(4-bromo-benzil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo y 1-bromo-4-bromometil-benceno se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-*N*-(4-bromo-benzil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 603;605 (MH⁺).

Ejemplo 66

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-*N*-(3,5-difluoro-benzil)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo y 1-bromometil-3,5-difluoro-benceno se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-*N*-(3,5-difluoro-benzil)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida como un sólido marrón claro, MS: 561 (M).

Ejemplo 67

(*RS,SR*)-4-([2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino)-metil-benzoato de metilo

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo y 4-bromometil-benzoato de metilo se preparó (*RS,SR*)-4-([2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino)-metil-benzoato de metilo como un sólido marrón claro, MS: 583 (M).

Ejemplo 68

(*RS,SR*)-3-([2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino)-metil-benzoato de metilo

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo y 3-bromometil-benzoato de metilo se preparó (*RS,SR*)-3-([2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino)-metil-benzoato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 583 (M).

Ejemplo 69

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(2-ciano-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo y 2-bromometil-benzonitrilo se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(2-ciano-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 550 (M).

Ejemplo 70

(*RS,SR*)-N-alil-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo y 3-bromo-propeno se preparó (*RS,SR*)-N-alil-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 475 (MH⁺).

Ejemplo 71

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(3-ciano-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo y 3-bromometil-benzonitrilo se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(3-ciano-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 550 (M).

Ejemplo 72

Ácido (*RS,SR*)-3-([2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino)-metil-benzoico

A 88 mg (0,151 mmol) de (*RS,SR*)-3-([2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino)-benzoato de metilo (a partir de ejemplo 69) en 5 mL de THF/MeOH 1:1, 1 mL de NaOH 1M se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se añadió NH₄Cl acuoso hasta alcanzar pH = 7, el producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó. La recristalización en Et₂O proporcionó 66 mg (77%) de ácido (*RS,SR*)-3-([2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino)-metil-benzoico en forma de un sólido blanco, MS: 570 (MH⁺).

Ejemplo 73

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-(3-hidroximetil-benzil)-N-metil-acetamida

A 61 mg (0,107 mmol) de ácido (*RS,SR*)-3-([2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino)-metil-benzoico (a partir del ejemplo 73) en 3 mL de THF a 0°C, se añadieron 160 µL (0,107 mmol, 1 eq) de BH₃.THF (1M en THF), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora más, y luego se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 2:1 proporcionó 50 mg (84%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-(3-hidroximetil-benzil)-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 555 (M).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 74

(RS,SR)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

74.1

A una solución en agitación de 5,0 g (0,023 mol) de bencenosulfonil-acetato de metilo en 10 mL de MeOH a TA, se añadieron 3,50 g (0,070 mol, 3 eq) de hidrato de hidracina. Después de una hora, el disolvente y el exceso de hidracina se extrajeron bajo presión reducida, produciendo 4,90 g (cuantitativo) de hidracida de bencenosulfonil-acetato en forma de un aceite incoloro, MS: 232 (MNH₄⁺).

74.2

A una solución en agitación de 1,50 g (7,0 mmol) de hidracida de bencenosulfonil-acetato en 5 mL de ácido acético, se añadieron 44 g (14,0 mmol, 2 eq) de anhídrido acético, y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para producir 1,40 g (78%) de acetato N'-(2-bencenosulfonil-acetil)-hidracida en forma de un sólido blanco, MS: 274 (MNH₄⁺).

74.3

A una solución en agitación de 1,40 g (5,5 mmol) de acetato N'-(2-bencenosulfonil-acetil)-hidracida en 50 mL de acetonitrilo, se añadieron 1,02 g (6,5 mmol, 1,2 eq) de oxicloruro de fósforo, y la solución se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc proporcionaron 0,90 g (70%) de 2-bencenosulfonilmetil-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 239 (MH⁺).

74.4

A 650 mg (2,73 mmol) de 2-bencenosulfonilmetil-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en 35 mL de MeOH a 0°C, se añadieron 50 µL (0,27 mmol, 0,1 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Después de 15 min, se añadieron 246 mg (3,0 mmol, 1,1 eq) de ciclopent-2-enona. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y se dejó que alcanzara la TA en 4 horas, se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc dió 750 mg (86%) de 3-[bencenosulfonil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 321 (MH⁺).

74.5

375 mg (1,17 mmol) de 3-[bencenosulfonil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en 10 mL de DMF, se trataron con 52 mg (1,29 mmol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) sobre 30 min. Se añadieron 554 mg (1,75 mmol, 1,5 eq) de N-fluorobencenosulfonimida, y después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 2:1 produciendo 80 mg (20%) de *(RS,SR)*-3-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un aceite incoloro, MS: 339 (MH⁺) y 75 mg (19%) de *(RR,SS)*-3-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 339 (MH⁺).

74.6

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de 80 mg (0,23 mmol) de *(RS,SR)*-3-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y 49 mg (0,26 mmol, 1,15 eq) de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó 38 mg (36%) de *(RS,SR)*-2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de cristales naranjas, MS: 446 (MH⁺).

Los enantiómeros se separaron por HPLC de preparativas quirales. Columna: chiralpak AD, solvente: 20% isopropanol/heptano para dar (S)-2-[(R)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol y (R)-2-[(S)-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol.

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 75

(RS,SR)-2-[1-bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

75.1

375 mg (1,17 mmol) de 3-[bencenosulfonil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en 10 mL de DMF, se trataron con 52 mg (1,29 mmol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) más de 30 min. Se añadieron 300 mg (2,32 mmol, 1,8 eq) de yoduro de metilo, y después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:2, produciendo 95 mg (24%) de (RS,SR)-3-[1-bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 335 (MH⁺) y 90 mg (23%) de (RR,SS)-3-[1-bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 335 (MH⁺).

75.2

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 90 mg (0,27 mmol) de (RS,SR)-3-[1-bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-ciclopentanona y 58 mg (0,33 mmol, 1,2 eq) de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó 35 mg (30%) de (RS,SR)-2-[1-bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido amarillo claro, MS: 442 (MH⁺).

Ejemplo 76

(RS,SR)-2-(bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

76.1

A 1,73 g (8,07 mmol) de bencenosulfonil-acetato hidracida se añadieron 20 mL de trimetil ortoformato y 1,26 g (8,07 mmol, 1 eq) de oxicloruro de fósforo. La mezcla de reacción se agitó una hora a TA, y se concentró bajo presión reducida. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/hexano 2:1 proporcionó 930 mg (52%) de 2-bencenosulfonilmetil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 225 (MH⁺).

76.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-[1,3,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-(bencenosulfonil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. El producto se usó directamente en el siguiente paso sin más caracterización.

76.3

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-(bencenosulfonil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (RS,SR)-3-(bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil)-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 342 (MNH₄⁺) y (RR,SS)-3-(bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil)-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 342 (MNH₄⁺).

76.4

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (RS,SR)-3-(bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil)-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-(bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]-indol en forma de un sólido amarillo claro, MS: 449 (MNH₄⁺).

Ejemplo 77

(RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

77.1

A 3,0 g (14,0 mmol) de bencenosulfonil-acetato hidracida en 30 mL de oxicloruro de fósforo, se añadieron 1,47 g (17,0 mmol, 1,2 eq) de ácido ciclopropanocarboxílico, y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se

ES 2 314 633 T3

vertió muy cuidadosamente sobre hielo, se extrajo con EtOAc, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 2:1 proporcionó 1,49g (41%) de 2-bencenosulfonilmetil-5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 265 (MH⁺).

77.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 347 (MH⁺).

77.3

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (RS,SR)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 365 (MH⁺) y (RR,SS)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 365 (MH⁺).

77.4

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (RS,SR)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón claro, MS: 472 (MH⁺).

Ejemplo 78

(RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol

78.1

A 2,47 g (9,3 mmol) de 2-bencenosulfonilmetil-5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol en 25 mL de MeOH a 0°C, se añadieron 170 µL (0,93 mmol, 0,1 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Después de 15 min, se añadieron 895 mg (9,3 mmol, 1 eq) de ciclohex-2-enona. La mezcla de reacción se agitó a partir de 0°C hasta TA sobre 4 horas, se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 2:1 dió 1,48 g (44%) de 3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclohexanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 361 (MH⁺).

78.2

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclohexanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (RS,SR)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona en forma de un sólido blanco, MS: 379 (MH⁺) y (RR,SS)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona en forma de un sólido blanco, MS: 379 (MH⁺).

78.3

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (RS,SR)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol en forma de un sólido amarillo, MS: 486 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 79

(RS,SR)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetil-amina

79.1

A 3,0 g (14,0 mmol) de bencenosulfonil-acetato hidracida en 100 mL de CHCl_3 , se añadieron 3,41 g (21,0 mmol, 1,5 eq) de cloruro de diclorometileno-dimetil-amonio y 3,90 mL (28,0 mmol, 2 eq) de trietil-amina. La solución se agitó a reflujo durante 1 hora, se dividió entre NaOH acuoso 0,5M y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron, y una cromatografía en columna en gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1 facilitó 0,59 g (15%) de (5-bencenosulfonilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 268 (MH^+).

79.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de (5-bencenosulfonilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-dimetil-amina y ciclo-pent-2-enona se preparó 3-[bencenosulfonil-(5-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido amarillo claro, MS: 350 (MH^+).

79.3

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(5-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(5-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 368 (MH^+) y (*RR,SS*)-3-[bencenosulfonil-(5-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 368 (MH^+).

79.4

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(5-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 475 (MH^+).

Ejemplo 80

(RS,SR)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetil-amina; HCl salt

A 15 mg (0,031 mmol) de (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetilamina en 5 mL de $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ 3:1, se burbujeó HCl gas en la solución hasta que se formó un precipitado blanco. Se extrajo el solvente, y el sólido se secó al vacío, proporcionó 14 mg (87%) de (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetil-amina; sal de HCl en forma de un sólido blanco, MS: 475 (MH^+).

Ejemplo 81

(RS,SR)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

81.1

10,8 g (0,098 mol) de bencenotiol en 70 mL de DMF a 0°C, se trataron con 4,31 g (0,108 mol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) sobre 40 min. Se añadieron 17,19 g (0,103 mol, 1,05 eq) de bromo-acetato de etilo, y se continuó agitando durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre NH_4Cl acuoso y EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó, para producir 15,4 g (80%) de fenilsulfanil-acetato de etilo en forma de un aceite incoloro, MS: 197 (MH^+).

ES 2 314 633 T3

81.2

565 mg (7,65 mmol, 1,5 eq) de N-hidroxi-acetamidina en 50 ml de THF se trataron a TA con 306 mg (7,65 mmol, 1,5 eq) de NaH porción a porción en 30 min. Se añadió 1,0 g (5,1 mmol) de fenilsulfanil-acetato de etilo en una solución de THF, y se continuó agitando durante 1 hora a 60°C. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:1 proporcionó 480 mg (46%) de 3-metil-5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol en forma de un aceite incoloro.

81.3

A 450 mg (2,2 mmol) de 3-metil-5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol en 50 mL de CHCl₃ a TA, se añadieron 1,08 g (4,4 mmol, 2 eq) de *m*CPBA, y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:1 produjo 385 mg (74%) de 5-bencenosulfonilmetil-3-metil-[1,2,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 239 (MH⁺).

81.4

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 5-bencenosulfonilmetil-3-metil-[1,2,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[bencenosulfonil-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 321 (MH⁺).

81.5

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 339 (MH⁺) y (*RR,SS*)-3-[bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 339 (MH⁺).

81.6

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón claro, MS: 446 (MH⁺).

Ejemplo 82

(*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo

82.1

A una suspensión en agitación de 10,0 g (0,117 mol) de nitriloacetato de metilo y 8,17 g de (0,117 mol, 1 eq) de clorhidrato de hidroxilamina en 250 mL de MeOH a TA, se añadieron 21,8 mL (0,117 mol, 1 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Se continuó agitando durante 3 horas, y la reacción se filtró y se concentró al vacío. La pasta amarilla resultante se extrajo varias veces con CH₂Cl₂, y la fase orgánica se filtró sobre decalite, y se evaporó, para producir 1,1 g (8%) de amino-hidroxiimino-acetato de metilo en forma de un sólido blanco.

82.2

300 mg (2,54 mmol) de amino-hidroxiimino-acetato de metilo y 428 mg (2,29 mmol, 0,9 eq) de cloruro de fenilsulfanil-acetil se vertieron en 10 mL de THF a TA durante 1 hora. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó en dioxano, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche en presencia de tamices moleculares. La filtración, concentración al vacío y cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:1 proporcionaron 310 mg (49%) de 5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, MS: 268 (MNH₄⁺).

ES 2 314 633 T3

82.3

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de 5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo se preparó 5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 283 (MH⁺).

82.4

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó 5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 382 (MNH₄⁺).

82.5

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (RS,SR)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 400 (MNH₄⁺) y (RR,SS)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 400 (MNH₄⁺).

82.6

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (RS,SR)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido naranja claro, MS: 490 (MH⁺).

Ejemplo 83

(RS,SR)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metanol

A una solución en agitación de 80 mg (0,16 mmol) de (RS,SR)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo (a partir del ejemplo 83) en 10 mL de THF a TA, se añadieron 180 µL (0,17 mmol, 1,1 eq) de LiAlH₄ (1M en THF). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se dividió entre NH₄Cl acuoso y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:1 dió 19 mg (25%) de (RS,SR)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metanol en forma de un sólido amarillo claro, MS: 462 (MH⁺).

Ejemplo 84

Ácido (RS,SR)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico

A una solución en agitación de 600 mg (1,22 mmol) de (RS,SR)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en 5 mL de MeOH/THF 1:1, se añadieron 980 mg (24,5 mmol, 20 eq) de NaOH en solución en 3 mL de agua. Después de 2 horas a TA, se añadió NH₄Cl acuoso hasta alcanzar pH = 7, el producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH 8:2 proporcionó 300 mg (52%) de ácido (RS,SR)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico en forma de un sólido blanco, MS: 430 (M-COOH).

Ejemplo 85

Amida del ácido (RS,SR)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico

A una solución en agitación de 70 mg (0,14 mmol) de (RS,SR)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en 3 mL de EtOH, se añadieron 0,5 mL de una solución de hidróxido amónico (25% en agua) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Una recristalización en Et₂O proporcionó 60 mg (86%) de la amida del ácido (RS,SR)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico en forma de cristales naranja claro, MS: 475 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 86

(RS,SR)-[5-[bencenosulfonyl-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-dimetil-amina

86.1

De forma análoga al ejemplo 82.1, a partir de dimetil-cianamida y clorhidrato de hidroxilamina se preparó amino-hidroxiimino-dimetil amina en forma de un sólido naranja claro y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación y caracterización. De forma análoga al ejemplo 82.2, a partir de este derivativo y fenilsulfanil-acetato de etilo se preparó dimetil-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amina en forma de un aceite incoloro, MS: 236 (MH⁺).

86.2

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de dimetil-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amina y mCPBA se preparó (5-bencenosulfonylmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 268 (MH⁺).

86.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de (5-bencenosulfonylmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-dimetil-amina y ciclopent-2-enona se preparó 3-[bencenosulfonyl-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido amarillo, MS: 350 (MH⁺).

86.4

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonyl-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonyl-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 368 (MH⁺) y (*RR,SS*)-3-[bencenosulfonyl-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 368 (MH⁺).

86.5

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonyl-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-[5-[bencenosulfonyl-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 475 (MH⁺).

Ejemplo 87

(RS,SR)-7-cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonyl)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol

87.1

De forma análoga al ejemplo 81.1, 4.34 g (0,030 mol) de 3-cloro-bencenotiol en 50 mL de DMF a 0°C se trataron con 1,32 g (0,033 mol, 1,1 eq) de NaH (55% en oil) más de 45 min. Se añadieron 4,82 g (0,032 g, 1,05 eq) de bromoacetato de etilo, y se continuó mezclando durante 2 horas. La preparación y purificación dieron 5,9 g (91%) de (3-cloro-fenilsulfanil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro.

87.2

De forma análoga al ejemplo 81, a partir de (3-cloro-fenilsulfanil)-acetato de metilo y N-hidroxi-acetamidina se preparó 5-(3-cloro-fenilsulfanilmetil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol en forma de un aceite incoloro, MS: 241 (MH⁺).

87.3

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de 5-(3-cloro-fenilsulfanilmetil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol y mCPBA se preparó 5-(3-cloro-bencenosulfonylmetil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 273 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

87.4

De forma análoga al ejemplo 81.4, a partir de 5-(3-cloro-bencenosulfonilmetil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol y ciclo-
pent-2-enona se preparó 3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma
5 de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 355 (MH⁺).

87.5

10 De forma análoga al ejemplo 81.5, a partir de 3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-
ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (RS,SR)-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-
[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco y (RR,SS)-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-
fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco.

15 87.6

De forma análoga al ejemplo 81.6, a partir de (RS,SR)-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadia-
zol-5-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-7-cloro-2-[(3-cloro-ben-
20 cenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido
blanco, MS: 480 (MH⁺).

Ejemplo 88

25 (RS,SR)-7-cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclo-
penta[b]indol

88.1

30 De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de (3-cloro-fenilsulfonil)-acetato de metilo y mCPBA se preparó (3-
cloro-fenilsulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 256 (MNH₄⁺).

35 88.2

De forma análoga al ejemplo 74.1, a partir de (3-cloro-fenilsulfonil)-acetato de metilo y hidrato de hidracina se
preparó (3-cloro-fenilsulfonil)-acetato hidracida en forma de un sólido blanco, MS: 249 (MH⁺).

40 88.3

De forma análoga al ejemplo 74.2, a partir de acetato de (3-cloro-fenilsulfonil)-hidracida y anhídrido acético se
preparó acetato de N'-(2-bencenosulfonil-acetil)-hidracida en forma de un sólido blanco, MS: 291 (MH⁺).

45 88.4

De forma análoga al ejemplo 74.3, a partir de acetato de N'-(2-bencenosulfonil-acetil)-hidracida y oxiclورو de
50 fósforo se preparó 2-(3-cloro-bencenosulfonilmetil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un aceite viscoso, MS: 273
(MH⁺).

88.5

55 De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-(3-cloro-bencenosulfonilmetil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol y ciclo-
pent-2-enona se preparó 3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma
de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 355 (MH⁺).

60 88.6

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-
ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (RS,SR)-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-
65 [1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 373 (MH⁺) y (RR,SS)-3-[(3-cloro-
bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 373
(MH⁺).

ES 2 314 633 T3

88.7

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de *(RS,SR)*-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-7-cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón claro, MS: 480 (MH⁺).

Ejemplo 89

(RS,SR)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona

89.1

32 g (0,217 mol) de isoendol-1,3-diona en 160 mL de DMF se trataron con 11,75 g (0,294 mol, 1,35 eq) de NaH (60% en aceite) más de 45 min a 0°C. Se añadieron 22,17 g (0,294 mol, 1,35 eq) de cloro-acetonitrilo, y la reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre 1,5 L de agua, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar 36,1 g (89%) de (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoendol-2-il)-acetonitrilo en forma de un sólido blanco, MS: 187 (MH⁺).

89.2

A una mezcla de 35,4 g (0,190 mol) de (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoendol-2-il)-acetonitrilo y 14,78 g (0,213 mol, 1,12 eq) de clorhidrato de hidroxilamina en 100 mL de DMF, se añadieron 38,7 mL (0,209 mol, 1,1 eq) de una solución de metóxido de sodio (5,4 M en MeOH) gota a gota a TA. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en 1 L de agua fría, y el precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío. Esto dió 37,7 g (90%) de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoendol-2-il)-N-hidroxi-acetamidina en forma de un sólido blanco, MS: 220 (MH⁺).

89.3

A 10 g (0,046 mol) de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoendol-2-il)-N-hidroxi-acetamidina disueltos en 500 mL de DMF, se añadieron 1,84 g (0,046 mol, 1 eq) de óxido de magnesio. Después de 15 min, se añadieron 8,5 g (0,046 mol, 1 eq) de cloruro de fenilsulfanil-acetilo, y la temperatura se elevó hasta 105°C y la solución se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre NH₄Cl acuoso y EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄. La cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/Heptano 1:1 proporcionó 8,7 g (55%) de 2-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-isoendol-1,3-diona en forma de un sólido amarillo claro, MS: 352 (MH⁺).

89.4

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de 2-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-isoendol-1,3-diona se preparó 2-(5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-isoendol-1,3-diona en forma de un sólido blanco, MS: 384 (MH⁺).

89.5

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-isoendol-1,3-diona y ciclopent-2-enona se preparó 2-{5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 452 (MH⁺).

89.6

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 2-{5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 2-{5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 484 (MH⁺).

89.7

A 1,90 g (3,92 mmol) de 2-{5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona (en forma de una mezcla de diastereómeros) en 50 mL de ácido acético glacial, se añadieron 870 mg (4,70 mmol, 1,2 eq) de clorhidrato (4-cloro-fenil)-hidracina. La mezcla de reacción se calentó desde 50 hasta 75°C más de 2 horas. Se extrajo el disolvente al vacío, y una solución acuosa de NaHCO₃ se añadió has-

ta pH=7, y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/Heptano 1:2 proporcionó 530 mg (23%) de *(RR,SS)*-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido amarillo claro, MS: 608 (MNH₄⁺), y 417 mg (18%) de *(RS,SR)*-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido amarillo claro, MS: 608 (MNH₄⁺).

Ejemplo 90

(RS,SR)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina

A una suspensión agitada de 420 mg (0,71 mmol) de *(RS,SR)*-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona en 50 mL de EtOH, se añadieron 0,10 mL (2,13 mmol, 3 eq) de hidrato de hidracina. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 3 horas, antes de ser dividido entre EtOAc y HCl 1N acuoso. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna en gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH 95:5 proporcionó 210 mg (64%) de *(RS,SR)*-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina sólido marrón claro, MS: 461 (MH⁺).

Ejemplo 91

(RS,SR)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dimetil-amina

A una solución en agitación de 41 mg (0,089 mmol) de *(RS,SR)*-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en MeOH (5 mL), se añadieron 0,07 mL de una solución de formaldehído en agua (36%, 0,89 mmol, 10 eq), 12 mg (0,18 mmol, 2 eq) y 1 gota de AcOH. Al cabo de una hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc proporcionó 9 mg (21%) de *(RS,SR)*-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 489 (MH⁺).

Ejemplo 92

(RS,SR)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dietil-amina

De forma análoga al ejemplo 91, a partir de *(RS,SR)*-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina se preparó *(RS,SR)*-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dietil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 518 (MH⁺).

Ejemplo 93

(RS,SR)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dietil-amina; sal HCl

De forma análoga al ejemplo 80, a partir de *(RS,SR)*-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dietil-amina se preparó *(RS,SR)*-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dietil-amina; sal de HCl en forma de un sólido blanco, MS: 518 (MH⁺).

Ejemplo 94

(RS,SR)-2-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

94.1

Una solución de 35 g (0,263 mol) de 2-metil-benzooxazol en CCl₄ (300 mL) se trató con 47 g (0,263, 1 eq) de NBS y 1 g de peróxido de benzoílo. La mezcla se sometió a reflujo (100°C) durante la noche luego se enfrió. La succinimida se filtró y la mezcla se evaporó para secarse. La cromatografía en columna proporcionó 9,2 g (17%) de 2-bromometil-benzooxazol en forma de un aceite amarillo claro, MS: 210, 212 (MH⁺). (H. Uno, M. Kurokawa, Y. Masuda, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, 29, 2359).

94.2

A 9,1 g (0,043 mol) de 2-bromometil-benzooxazol en CH₃CN (300 mL) se añadieron 7,39 g (0,045 mol, 1,05 eq) de sal sódica de ácido bencenosulfónico y 2,27 g (8,6 mmol, 0,2 eq) de 18-crown-6. Se continuó agitando durante la noche, el disolvente se evaporó y una cromatografía en columna proporcionó 8,1 g (70%) de 2-bencenosulfonilmetil-benzooxazol en forma de un sólido blanco, MS: 274 (H⁺). (Y. Nagao, S. Yamada, E. Fujita, *Tet. Lett.*, 1983, 24, 2291).

94.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-benzooxazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 356 (MH⁺).

94.4

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-metil)-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 3-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 374 (MH⁺).

94.5

De forma análoga al ejemplo 89.7, a partir de 3-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido blanco, MS: 481 (MH⁺).

Los enantiómeros se separaron por HPLC de preparativas quirales. Columna: chiralpak AD, solvente: 20% isopropanol/heptano.

Ejemplo 95

(RS,SR)-N-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-acetamida

A una solución en agitación de 57 mg (0,123 mmol) de (RS,SR)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en 5 mL de THF, se añadieron 20 µL (0,123 mmol, 1 eq) de base Huenig y 11,6 µL (0,123 mmol, 1 eq) de anhídrido acético a 0°C. Después de 30 min., la mezcla de reacción concluyó por adición de una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice dió 30 mg (48%) de (RS,SR)-N-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-acetamida en forma de un sólido amarillo claro, MS: 503 (MH⁺).

Ejemplo 96

(RS,SR)-N-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-benzamida

A una solución en agitación de 44 mg (0,095 mmol) de (RS,SR)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en 5 mL de THF, se añadieron 19 µL (0,114 mmol, 1,2 eq) de base de Huenig y 11 µL (0,095 mmol, 1 eq) de cloruro de benzoílo a 0°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción concluyó por adición de una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice EtOAc/Heptano 1:1 dió 28 mg (51%) de (RS,SR)-N-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-benzamida en forma de un sólido blanco, MS: 565 (M).

Ejemplo 97

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 475 (M, 1Br).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 98

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo

98.1

A 1,2 g (2,52 mmol) de *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo* (a partir del ejemplo 99) en 40 mL de THF se añadieron 31 mg (0,25 mmol, 0,1 eq) de DMAP y 660 mg (3,02 mmol, 1,2 eq) de carbonato de *terc*-butilo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadieron EtOAc y una solución de NaHCO₃, las fases se separaron, y la orgánica se extrajo con KHSO₄ 1M. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna proporcionó 1,3 g (90%) de *(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-1-metoxycarbonil-etil)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de terc-butilo* en forma de un sólido blanco, MS: 575 (M, 1Br).

98.2

En presencia de argón se cargó un matraz con 24 mg de (0,03 mmol, 0,05 eq) tris(dibenzilidina-acetona) dipaladio, 16 mg (0,05 mmol, 0,1 eq) de 2(*di-terc*butilfosfeno)bifenil y 85 mg (0,88 mmol, 1,7 eq) de *terc*-butilato de sodio, se vació y se rellenó con argón. Se añadieron 300 mg (0,52 mmol) de *(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-1-metoxycarbonil-etil)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de terc-butilo* en 15 ml de tolueno, seguido de una solución de 1,95 ml 2M (3,9 mmol, 7,5 eq) de dimetilamina en THF. La solución se calentó hasta 80°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se añadió una solución saturada de Na₂CO₃. La capa inorgánica se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Una cromatografía en columna proporcionó 68 mg (24 %) de *(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-1-metoxycarbonil-etil)-6-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de terc-butilo* en forma de un aceite naranja, MS: 541 (MH⁺).

98.3

A 42 mg (9,3 mmol) de *(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-1-metoxycarbonil-etil)-6-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de terc-butilo* en 1 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 0,06 ml de THFA a 0°C. La solución se agitó a TA durante 5h, se añadió una solución de NaHCO₃, y la fase inorgánica se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Una cromatografía en columna de ISOLUTE Flash NH2 (Separtis, gel de sílice aminopropil-modificado) con EtOAc/heptano 2:1, seguida de una trituración con éter/heptano proporcionó 190 mg (56%) de *(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo* en forma de un material verde claro amorfo, MS: 441 (MH⁺).

Ejemplo 99

(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-metanosulfonil-acetato de metilo

99.1

De forma análoga al ejemplo 1.1, a partir de metil metilsulfonilacetato y 2-ciclohexen-1-ona se preparó metanosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, material amorfo naranja, MS: 249 (MH⁺).

99.2

De forma análoga al ejemplo 1.2, a partir de metanosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó (6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-metanosulfonil-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido marrón claro, MS: 400 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 100

(RS,SR)-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo

100.1

De forma análoga al ejemplo 3.1, a partir de una mezcla racémica de diastereómeros de metanosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo (a partir de ejemplo 101,1) y yoduro de metilo se preparó una mezcla racémica de diastereómeros de 2-metanosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de una espuma incolora, MS: 263 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

100.2

De forma análoga al ejemplo 1,2, a partir de una mezcla racémica diastereómeros de 2-metanosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se prepararon los siguientes dos diastereómeros racémicos los cuales se pudieron separar mediante cromatografía en columna para producir (*RS,SR*)-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo, MS: 414 (MH^+ , 1Br), y (*RR,SS*)-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo, MS: 414 (MH^+ , 1Br).

Ejemplo 101

(RS,SR)-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo

101.1

De forma análoga al ejemplo 98.1, a partir de (*RS,SR*)-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo (a partir del ejemplo 102.2) se preparó (*RS,SR*)-6-bromo-2-(1-metanosulfonil-1-metoxycarbonil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco, MS: 531 ($M+NH_4^+$, 1Br).

101.2

De forma análoga al ejemplo 98.2, a partir de (*RS,SR*)-6-bromo-2-(1-metanosulfonil-1-metoxycarbonil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo se preparó (*RS,SR*)-6-dimetilamino-2-(1-metanosulfonil-1-metoxycarbonil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 479 (MH^+).

101.3

De forma análoga al ejemplo 98.3, a partir de (*RS,SR*)-6-dimetilamino-2-(1-metanosulfonil-1-metoxycarbonil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo se preparó (*RS,SR*)-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo en forma de una espuma verde, MS: 378 (M).

Ejemplo 102

(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-acetato de metilo

102.1

Una solución de 8,0 g (42 mmol) de 3-bromotiofenol se trató con 7,1 g (47 mmol) de bromoacetato de metilo y carbonato de potasio. La suspensión resultante se agitó a reflujo durante 24 horas, se enfrió a TA y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se añadió dietiléter, las fases se separaron y la acuosa se extrajo dos veces con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar 12,1 g (99%) de (3-bromo-fenilsulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, MS: 279 (MNH_4^+ , 1Br).

102.2

Una solución de 6,0 g (23 mmol) de (3-bromo-fenilsulfonil)-acetato de metilo en 50 mL de dicloroetano se trató con 6,2 g (25 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico. Después de 30 min de agitar se añadieron otros 6,2 g (25 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico, la suspensión resultante se agitó toda la noche a TA y luego se trató con una solución de tiosulfato de sodio 0,5 M. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo dos veces con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar 6,3 g (93%) de (3-bromo-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 312 (MNH_4^+ , 1Br).

102.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de (3-bromo-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-eno-na se preparó (3-bromo-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, pasta incolora, MS: 394 (MNH_4^+ , 1Br).

ES 2 314 633 T3

102.4

De forma análoga al ejemplo 1.2, a partir de (3-bromo-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (3-bromo-bencenosulfonil)-
 5 (7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido naranja, MS: 484 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 103

10 *(RS,SR)-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-((7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo*

103.1

15 De forma análoga al ejemplo 3.1, pero omitiendo la separación de diastereómeros, a partir de (3-bromo-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo (mezcla racémica de diastereómeros) y yodometano se preparó 2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 408 (MNH₄⁺, 1Br).

20 103.2

De forma análoga al ejemplo 3.2 a partir de 2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por cromatografía en gel de sílice con heptano/EtOAc para dar (RS,SR)-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón, MS: 498 (MH⁺, 1Br) y (RR,SS)-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido naranja, MS: 498
 30 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 104

35 *(RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-(3-pirroliden-1-il-bencenosulfonil)-propionato de metilo*

Una solución de 40 mg (0,08 mmol) de (RS,SR)-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo (ejemplo 103) en tolueno se trató con 13 mg (0,13 mmol) de NaOtBu, 40 2 mg (0,007 mmol) de 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo, 0,03 mL (0,4 mmol) de pirrolideno y 4 mg (0,004 mmol) de tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio. La suspensión resultante se agitó a 80°C durante 4 horas, se trató con una solución acuosa diluida de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar 14 mg (35%) de (RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-(3-pirroliden-1-il-bencenosulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 488 (MH⁺).
 45

Ejemplo 105

50 *(RS,SR)2-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol*

105.1

55 De forma análoga a los ejemplos 74.1-74.3, a partir de (3-bromo-bencenosulfonil)-acetato de metilo se preparó 2-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un aceite amarillo claro. MS: 319 (MH⁺, 1Br).

60 105.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 400 (MH⁺, 1Br).
 65

ES 2 314 633 T3

105.3

De forma análoga al ejemplo 103.1, a partir de 3-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y yodometano se preparó 3-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo, MS: 414 (MH⁺, 1Br).

105.4

De forma análoga al ejemplo 103.2, a partir de 3-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol en forma de una pasta marrón oscuro, MS: 522 (MH⁺, 1Br) y (RR,SS)-2-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón oscuro, MS: 522 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 106

(RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol

106.1

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 3-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 3-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 418 (MH⁺, 1Br).

106.2

De forma análoga al ejemplo 103.2, a partir de 3-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol como una goma marrón, MS: 526 (MH⁺, 1Br) y (RR,SS)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón claro, MS: 526 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 107

(RS,SR)-2-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol

107.1

De forma análoga al ejemplo 74.1, a partir de 3-bromobencenosulfonil-acetato de metilo (ejemplo 102.2) e hidrato de hidracina se preparó 3-bromobencenosulfonil-acetato hidracida en forma de un aceite incoloro, MS: 294 (MH⁺, 1Br).

107.2

De forma análoga al ejemplo 74.2, a partir de 3-bromobencenosulfonil-acetato hidracida y cloruro de fenilacetilo se preparó fenil-acetato de N-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidracida en forma de un sólido blanco, MS: 412 (MH⁺, 1Br).

107.3

De forma análoga al ejemplo 74.3, por tratamiento de fenil-acetato de N-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidracida con oxiclورو de fósforo se preparó 2-benzil-5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol en forma de un aceite naranja, MS: 394 (MH⁺, 1Br).

107.4

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-benzil-5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol y ciclo-pent-2-enona se preparó 3-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, goma incolora, MS: 476 (MH⁺, 1Br).

107.5

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 3-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y N-fluorobencenosulfonimida, se preparó 3-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros sólido amarillo claro, MS: 494 (MH⁺, 1Br).

107.6

De forma análoga al ejemplo 103.2 a partir de 3-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido amarillo, MS: 602 (MH⁺, 1Br) y (RR,SS)-2-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón, MS: 602 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 108

(RS,SR)-3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanosulfonil]-fenil]-dimetil-amina

De forma análoga al ejemplo 104 a partir de (RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol (ejemplo 106) y dimetilamina en THF se preparó (RS,SR)-3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanosulfonil]-fenil]-dimetil-amina en forma de una goma amarilla, MS: 489 (MH⁺).

Ejemplo 109

(RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etenil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

Una solución de 76 mg (0,133 mmol) de (RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol (ejemplo 106) en 1,5 mL de DMF se trató con 1 mg (0,005 mmol) de CuI, 37 mg (0,29 mmol) de DIPEA, 17 mg (0,015 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)palladio y 71 mg (0,72 mmol) de eteniltrimetilsilano y la suspensión resultante se agitó a 80°C durante 4 horas. Se añadió NaOH acuoso diluido y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en gel de sílice con heptano/EtOAc (1:1) dió 33 mg (48%) de (RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etenil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido amarillo, MS: 471 (MH⁺).

Ejemplo 110

(RS,SR)-2-[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

110.1

De forma análoga al ejemplo 74.2, a partir de 3-bromobencenosulfonil-acetato hidracida (ejemplo 107,1) y cloruro de 4-benciloxifenilacetil se preparó (4-benciloxi-fenil)-acetato de N-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidracida en forma de un sólido amarillo claro, MS: 518 (MH⁺, 1Br).

110.2

De forma análoga a los ejemplos 74.3, por tratamiento de (4-benciloxi-fenil)-acetato de N-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidracida con oxiclورو de fósforo se preparó 2-(4-benciloxi-benzil)-5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol en forma de un sólido amarillo claro, MS: 500 (MH⁺, 1Br).

ES 2 314 633 T3

110.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-(4-benciloxi-benzil)-5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-bromo-benceno-sulfonil)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 582 (MH⁺, 1Br).

110.4

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 3-[[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-bromo-bencenosulfonil)-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y N-fluorobencenosulfonimida, se preparó 3-[[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros sólidos blancos, MS: 600 (MH⁺, 1Br).

110.5

De forma análoga al ejemplo 103.2 a partir de 3-[[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se prepararon (*RS,SR*)-2-[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón, MS: 708 (MH⁺, 1Br) y (*RR,SS*)-2-[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido amarillo, MS: 708 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 111

(RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

Una solución de 22 mg (0,05 mmol) (*RS,SR*)-7-cloro-2-[(3-etenil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en 0,5 mL de metanol se trató con 1 mg de paladio activado con carbón(10%) y se agitó intensamente bajo H₂ (presión atmosférica) durante 5 hrs. La filtración y evaporación del disolvente dieron 21 mg (92%) de (*RS,SR*)-7-cloro-2-[(3-etil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol, en forma de un sólido amarillo, MS: 475 (MH⁺).

Ejemplo 112

*(RS,SR)*4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo

112.1

De forma análoga al ejemplo 74.2, a partir de 3-bromobencenosulfonil-acetato hidracida (ejemplo 107,1) y metil 4-clorocarbonilbenzoato se preparó 4-{*N*-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidrazinocarbonil}-benzoato de metilo, en forma de un sólido amarillo claro, MS: 456 (MH⁺, 1Br).

112.2

De forma análoga al ejemplo 74.3, por tratamiento de 4-{*N*-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidrazenocarbonil}-benzoato de metilo con oxicloruro de fósforo se preparó 4-[5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 438 (MH⁺, 1Br).

112.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 4-[5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 520 (MH⁺, 1Br).

112.4

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo (mezcla racémica de diastereómeros) y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros sólidos blancos, MS: 538 (MH⁺, 1Br).

112.5

De forma análoga al ejemplo 103.2, a partir de 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo (mezcla racémica de diastereómeros) y (4-clorofenil)-hidracina se preparó (RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en forma de un sólido marrón, MS: 646 (MH⁺, 1Br) y (RR,SS)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 646 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 113

Ácido (RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico

Una solución de 13 mg (0,02 mmol) de (RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en una mezcla 1:1 de 0,5 mL de THF y 0,5 mL de LiOH acuoso 1M se agitó a TA durante una hora. Se añadió HCl acuoso diluido y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Secando las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, filtrando y evaporando el disolvente se produjeron aproximadamente 13 mg (cuantitativo) de ácido (RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico en forma de un sólido amarillo, MS: 632 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 114

(RS,SR)(4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-metanol

Una solución de 12 mg (0,02 mmol) de (RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en 0,5 mL de THF se trató con 3 mg (0,08 mmol) de hidruro aluminico de litio y se agitó a TA durante una hora. La mezcla se trató con una mezcla de cubos de hielo y agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Secando las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, filtrando y evaporando se produjeron 10 mg (86%) de (RS,SR)(4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-metanol en forma de un sólido amarillo, MS: 618 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 115

(RS,SR)2-{bencenosulfonil-fluoro-[5-(4-iodo-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

115.1

Una solución de 1 g (4,7 mmol) de bencenosulfonil-acetato hidracida (ejemplo 74.1) en 4 mL de THF se trató con 391 mg (4,7 mmol) de ácido yodofenilacético, 126 mg (0,93 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 2,8 g (28 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla se agitó durante 15 min a 0°C, se trató con 1,25 g (6,5 mmol) de EDCl y se agitó durante 12 hrs. El producto bruto se trató con NH₄Cl acuoso diluido y se extrajo dos veces con EtOAc. Secando las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, filtrando y evaporando dió 2 g (93%) de bencenosulfonil-acetato N'-[2-(4-iodo-fenil)-acetil]-hidracida en forma de un aceite marrón, MS: 266 (MH⁺).

115.2

De forma análoga al ejemplo 74.3, por tratamiento de (4-iodo-fenil)-acetato de N-[2-(bencenosulfonil)-acetil]-hidracida con oxiclورو de fósforo se preparó 2-bencenosulfonilmetil-5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol en forma de un sólido amarillo claro, MS: 441 (MH⁺).

115.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-5-(4-iodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol y ciclo-pent-2-enona se preparó 3-{(bencenosulfonil)-[5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, goma marrón claro, MS: 523 (MH⁺).

115.4

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 3-{(bencenosulfonil)-[5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y N-fluorobencenosulfonimida, se preparó 3-{(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-[5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros que se separaron por cromatografía en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:2 para dar N-fluorobencenosulfonimida, se preparó (RS,SR)3-{(bencenosulfonil)-fluoro-[5-(4-iodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona en forma de un sólido blanco MS: 541 (MH⁺), y (RR,SS)3-{(bencenosulfonil)-fluoro-[5-(4-iodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona en forma de un sólido blanco MS: 541 (MH⁺).

115.5

De forma análoga al ejemplo 103.2 a partir de (RS,SR)3-{(bencenosulfonil)-fluoro-[5-(4-iodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (RS,SR)2-{(bencenosulfonil)-fluoro-[5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol sólido amarillo claro, MS: 648 (MH⁺).

Ejemplo 116

Ácido (RS,SR)4-{5-[(bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico

Una solución de 17 mg (0,027 mmol) de ácido (RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico en 1 mL de metanol se trató con 1 mg de paladio activado con carbón (10%) y se agitó intensamente durante 2 horas bajo H₂ (presión atmosférica). La filtración y evaporación del disolvente dieron 14 mg (94%) de ácido (RS,SR)4-{5-[(bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico en forma de un sólido blanco, MS: 553 (MH⁺).

Ejemplo 117

Ácido (RS,SR)4-{5-[(bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico

Una solución de 66 mg (0,10 mmol) de (RS,SR)2-{(bencenosulfonil)-fluoro-[5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol (ejemplo 115) en 0,5 mL de DMF y 0,5 mL de agua se trató con 1 mg de NaI y 2 mg (0,009 mmol) de acetato de paladio. Luego se agitó la mezcla durante 144 horas bajo CO (presión atmosférica), se trató con HCl acuoso 2M y se extrajo con diclorometano. El secado de las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, filtración y evaporación del disolvente dieron 45 mg (78%) de ácido (RS,SR)4-{5-[(bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico en forma de un sólido marrón claro, MS: 566 (MH⁺).

Ejemplo 118

(RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzamida

Una solución de 63 mg (0,1 mmol) de ácido (RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico (ejemplo 113) en 0,5 mL de DMF se trató con 27 mg (0,511 mmol) de NH₄Cl, 61 mg (0,6 mmol) de N-metilmorfoleno y 3 mg (0,02 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol. La mezcla se agitó durante 15 a 0°C y se trató con 29 mg (0,15 mmol) de EDCI y se agitó a TA durante 10 hrs. Una solución acuosa diluída de HCl se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para dar 60 mg de (RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzamida en forma de un sólido marrón, MS: 630 (MH⁺, 1Br).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 119

(*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-*N*-metil-benzamida

De forma análoga al ejemplo 118, a partir de ácido (*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico (ejemplo 113) y clorhidrato de metilamina se preparó (*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-*N*-metil-benzamida en forma de un sólido marrón, MS: 643 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 120

(*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-*N,N*-dimetil-benzamida

De forma análoga al ejemplo 118, a partir de ácido (*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico (ejemplo 113) y clorhidrato de dimetilamina se preparó (*RS,SR*)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-*N,N*-dimetil-benzamida en forma de un sólido marrón, MS: 657 (MH⁺, 1Br).

Ejemplo 121

(*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona (ejemplo 74.5) y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido marrón claro MS: 489 (M, 1Br).

Ejemplo 122

(*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

122.1

De forma análoga al ejemplo 98.1, a partir de (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol (a partir del ejemplo 121) se preparó (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una espuma marrón clara, MS: 589 (M, 1Br).

122.2

De forma análoga al ejemplo 98.2, a partir de (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo y piperidina se preparó (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato *tert*-butilo en forma de una espuma naranja claro, MS: 595 (MH⁺).

122.3

De forma análoga al ejemplo 98.3, a partir de (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo se preparó (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un semisólido incoloro, MS: 494 (M).

ES 2 314 633 T3

Ejemplo 123

(RS,SR)-N-{2-[-bencenosulfonyl-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-7-il}-N-metil-amina

123.1

De forma análoga al ejemplo 98.2, a partir de *(RS,SR)*-2-[-bencenosulfonyl-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo (a partir del ejemplo 122.1) y metilamina se preparó *(RS,SR)*-2-[-bencenosulfonyl-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-metilamino-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo, MS: 541 (MH⁺).

123.2

De forma análoga al ejemplo 98.3, a partir de *(RS,SR)*-2-[-bencenosulfonyl-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-metilamino-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo se preparó *(RS,SR)*-N-{2-[-bencenosulfonyl-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-7-il}-N-metil-amina en forma de un aceite amarillo claro, MS: 441 (MH⁺).

Ejemplo 124

2-[bencenosulfonyl-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

124.1

De forma análoga al ejemplo 74.2 y 74.3, a partir de bencenosulfonyl-acetato hidracida (a partir de ejemplo 74.1) y THFA se preparó 2-bencenosulfonylmetil-5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un material cristalino rosado, MS: 293 (MH⁺).

124.2

A 0°C 170 mg (0,5 mmol, 0,2 eq) de Cs₂CO₃ se añadieron a una solución en agitación de 760 mg (2,6 mmol) de 2-bencenosulfonylmetil-5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol en 30 mL de THF. Después de 45 min, se añadieron 0,23 mL (2,9 mmol) de 2-ciclopenten-1-ona. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 horas, se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 1:1 proporcionó 0,88 mg (90%) de 3-[bencenosulfonyl-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una espuma incolora, 375 (MH⁺).

124.3

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 3-[bencenosulfonyl-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona a -20°C se preparó 3-[bencenosulfonyl-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 393 (MH⁺).

124.4

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de 3-[bencenosulfonyl-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó una mezcla racémica de diastereómeros de 2-[bencenosulfonyl-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de aceite marrón, MS: 500 (MH, 1Cl)⁺.

Ejemplo 125

(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonyl-2-metoxi-1-metil-etil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

125.1

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de *(RS,SR)*-2-bencenosulfonyl-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-2-bencenosulfonyl-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro.

ES 2 314 633 T3

125.2

130 mg (0,31 mmol) de *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo se disolvieron en 7 mL CH₂Cl₂ a TA. Se añadieron 90 µL (0,62mmol, 2 eq) de trietilamina, 4 mg (0,031 mmol, 0,1 eq) de DMAP y 81 mg (0,37 mmol, 1,2 eq) de BOC₂O. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción concluyó con 10 mL de solución acuosa 1M de HCl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 152 mg (94%) *(RS,SR)*-2-(1-bencenosulfonil-1-metoxycarbonil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo en forma de polvos de color blanco, M: 535 (MNH₄⁺).

125.3

152 mg (0,29 mmol) *(RS,SR)*-2-(1-bencenosulfonil-1-metoxycarbonil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo se disolvieron en 3 mL de THF seco a TA. Se añadieron 0,32 mL (0,32 mmol, 1,1 eq) de LiAlH₄ (1M en THF) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 40 minutos. La reacción se detuvo con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/heptano 1:2) proporcionó 50 mg (35%) *(RS,SR)*-2-(1-bencenosulfonil-2-hidroxi-1-metil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo en forma de polvos de color blanco.

125.4

50 mg (0,1 mmol) de *(RS,SR)*-2-(1-bencenosulfonil-2-hidroxi-1-metil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo se disolvieron en 5mL de THF seco a 0°C. Se añadieron 5 mg (0,11 mmol, 1,1 eq) NaH (55%) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Luego se añadieron 10 µL (0,15 mmol, 1,5 eq) de yoduro de metilo y la reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. La reacción se detuvo con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir 52 mg (100%) de *(RS,SR)*-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo en forma de unos polvos de color blanco.

125.5

52 mg (0,1 mmol) de *(RS,SR)*-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]indol-4-carboxilato de *tert*-butilo se disolvieron en 4 mL CH₂Cl₂ a 0°C. Luego, 1 mL de THFA se añadió gota a gota y la temperatura se fue elevando lentamente hasta TA y la reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se detuvo con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/heptano 1:2) proporcionó 11 mg (26%) *(RS,SR)*-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de unos polvos de color blanco, MS: 404 (MH⁺).

Ejemplo 126

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-*N*-(3-metil-but-2-enil)-acetamida

126.1

De forma análoga al ejemplo 1.1, a partir de metilfenilsulfonilacetato y ciclohexen-1-ona se preparó bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 311 (MH⁺).

126.2

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y N-fluorobencensulfonimida se preparó *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un aceite amarillo, MS: 346 (MNH₄⁺).

126.3

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de 4-clorofenilhidracina se preparó *(RS,SR)*-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido naranja.

ES 2 314 633 T3

126.4

De forma análoga al ejemplo 55, a partir de *(RS,SR)*-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo y metilamina se preparó *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 435 (MH⁺).

126.5

0,924 g (0,002 mol) de *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida se disolvieron en 20 mL CH₂Cl₂ a TA. Luego, se añadieron 0,59 mL de trietilamina (0,004 mol, 2 eq), 26 mg DMAP (0,2 mmol, 0,1 eq) y 0,556 g de BOC₂O (0,003 mol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 2H30. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La materia en bruto precipitó en dietil éter. El disolvente se extrajo y el sólido recuperado se secó al vacío para proporcionar 0,840 g (74%) de *(RS,SR)*-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoyl-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco, MS: 552 (MNH₄⁺).

126.6

A una solución en agitación de 60 mg (0,11 mmol) de *(RS,SR)*-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoyl-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *tert*-butilo en 3 mL de THF se añadieron en 7 mg de NaH (60% en aceite, 0,165 mmol, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos y luego, se añadieron 52 µL (0,22 mmol, 2 eq) 1-bromo-3-metil-but-2-eno (1 mL en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y luego durante la noche a TA. El disolvente se evaporó. Luego, se añadió 1 mL de CH₂Cl₂ y después que se diluyeran, se añadieron 1 mL de THFA y 1 mL de CH₂Cl₂ a TA. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Luego el disolvente fue evaporado y se purificó por HPLC prep. La HPLC dió 9 mg (19%) de *(RS,SR)*-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-*N*-(3-metil-but-2-enil)-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 503 (MH⁺).

Ejemplo 127

(RS,SR)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonitrilo

127.1

De forma análoga al ejemplo 82.1, a partir de nitriloacetato de metilo y clorhidrato de hidroxilamina se preparó amino-hidroxiimino-acetato de metilo en forma de un sólido blanco.

127.2

De forma análoga al ejemplo 82.2, a partir de amino-hidroxiimino-acetato de metilo y cloruro de acetilfenilsulfanilo se preparó 5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo, MS: 521 (MH⁺).

127.3

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de 5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y *m*CPBA se preparó 5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 282 (MH⁺).

127.4

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó 5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 382 (MNH₄⁺).

127.5

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y *N*-fluorobencenosulfonimida se prepararon *(RS,SR)*-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclo-

ES 2 314 633 T3

pentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 400 (MNH_4^+) y (*RR,SS*)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 400 (MNH_4^+).

127.6

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido naranja claro, MS: 490 (MH^+).

127.7

De forma análoga al ejemplo 85, a partir de (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta [*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y una solución de hidróxido amónico (25% en agua) se preparó la amida del ácido (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico, en forma de un aceite amarillo, MS: 475 (MH^+).

127.8

A una solución en agitación de 170 mg (0,35 mmol) de (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxiamida en 2 mL de acetonitrilo a TA se añadieron 0,5 mL oxiclورو de fósforo. La solución marrón oscuro se agitó durante 1 hora y entonces la temperatura se elevó hasta 50°C y se agitó durante la noche. Después de enfriarla hasta TA, se añadieron 0,5 mL de oxiclورو de fósforo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas bajo condiciones de reflujo. El disolvente se evaporó parcialmente y el aceite resultante se disolvió con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/heptano 1:1) proporcionó 20 mg (12%) (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonitrilo en forma de un sólido rojo claro, MS: 457 (MH^+).

Ejemplo 128

(*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-dimetil-amina

128.1

A una solución en agitación de 20,4 g (0,285 mol) de dimetilcianamida en 500 mL de MeOH a TA, se añadió 19,820 g (0,285 mol, 1 eq) de hidroxilamina y luego se añadieron lentamente 52,82 mL (0,285 mol, 1 eq) de metilato sódico (reacción exotérmica). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se filtró para excluir la sal, el MeOH se evaporó y la mezcla se diluyó con cloroformo. El precipitado se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad y proporcionó 29,4 g (95%) de 3-hidroxi-1,1-dimetil-guanidina en forma de un aceite naranja.

128.2

De forma análoga al ejemplo 81.1, a partir de feniltiol y éster de bromometiletilo se preparó fenilsulfanil-acetato de etilo en forma de un aceite incoloro, MS: 197 (MH^+).

128.3

A una suspensión en agitación de 14 g (0,129 mol, 1,4 eq) de 3-hidroxi-1,1-dimetil-guanidina en 300 mL THF seco a 0°C se añadieron porción a porción 6,191 g (0,155 mol, 1,2 eq) de NaH (60% en aceite). La pesada suspensión resultante se agitó a TA durante 1 hora 30 minutos. Luego, se añadieron lentamente 28,126 g (0,129 mol) fenilsulfanil-acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y luego a 65°C durante 1 hora. La reacción concluyó por la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/heptano, 1:9 a 1:2) proporcionó 19,370 g (64%) dimetil-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amina en forma de un aceite incoloro, MS: 236 (MH^+).

ES 2 314 633 T3

128.4

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de dimetil-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amina y *m*CPBA se preparó (5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 268 (MH⁺).

128.5

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de (5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-dimetil-amina y 2-ciclohexen-1-ona se preparó 3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclohexanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido marrón claro, MS: 364 (MNH₄⁺).

128.6

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclohexanona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RR,SS*)-3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona en forma de un aceite incoloro, MS:382 (MH⁺) y (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona en forma de un aceite incoloro, MS: 382 (MH⁺).

128.7

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-dimetil-amina en forma de un sólido amarillo claro, MS: 489 (MH⁺).

Ejemplo 129

(*RS,SR*)-4-[(5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amino)-metil]-benzoato de metilo

129.1

De forma análoga al ejemplo 89.7, a partir de (*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona (ejemplo 89.6) y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona en forma de un polvo de color amarillo claro, MS: 608 (MNH₄⁺).

129.2

A una suspensión de 420 mg (0,7 mmol) de (*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona en 50 mL EtOH a TA, se añadieron 0,1 mL (2,1 mmol, 3 eq) de hidracina. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas 30 minutos. Después que se enfriara, la reacción concluyó con una solución de HCl 1M, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) proporcionó 210 mg (64%) de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en forma de polvos de color marrón claro, MS: 461 (MH⁺).

129.3

A una solución en agitación de 50 mg (0,1 mmol) de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en 5 mL de MeOH a 0°C se añadieron 19 mg (0,1 mmol, 1 eq) de metil 4-formilbenzoato, 7 mg (0,1 mmol, 1eq) cianoborohidruro de sodio y una gota de acetato. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos y luego la temperatura se elevó a TA y la reacción se paró con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/EtOAc 1:1) proporcionó 30 mg (45%) de (*RS,SR*)-4-[(5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amino)-metil]-benzoato de metilo en forma de unos polvos de color amarillo claro, MS: 609 (MH⁺).

Ejemplo 130

(*RS,SR*)-3-[(5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amino)-metil]-benzoato de metilo

De forma análoga al ejemplo 129.3, a partir de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina y metil-3-duranteamilbenzoato se preparó (*RS,SR*)-3-[(5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amino)-metil]-benzoato de metilo en forma de unos polvos de color amarillo claro, MS: 609 (MH⁺).

Ejemplo 131

(*RS,SR*)-4-[(5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amino)-metil]-fenil}-metanol

A una solución en agitación de 27 mg (0,04 mmol) de (*RS,SR*)-4-[(5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amino)-metil]-benzoato de metilo (ejemplo 129.3) en 2 mL de THF a 0°C, se añadieron 40 µl (0,04 mmol, 1 eq) de hidruro aluminico de litio (1M solución en THF). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a TA durante 30 minutos. La reacción concluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y el producto crudo se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/EtOAc 2:8) proporcionó 12 mg (48%) de (*RS,SR*)-4-[(5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amino)-metil]-fenil}-metanol en forma de unos polvos de color amarillo claro, MS: 581 (MH⁺).

Ejemplo 132

(*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

132.1

A una suspensión en agitación de 2,5 g (0,010 mol) de hidrobromuro 2-bromometil-piridina en 10 mL de CH₃CN a TA, se añadió 1,78 mL (0,0105 mol, 1,05 eq.) de base de Hunig. Después de la disolución completa de la sal, 1,62 g (0,010 mol, 1 eq.) de bencenosulfonato de sodio y se añadieron 0,52 g (0,002 mol, 0,2 eq.). La mezcla se agitó a TA durante 48 horas, y luego la reacción concluyó por adición de agua, y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar 1,86 g (80%) de 2-bencenosulfonilmetil-piridina.

132.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-piridina y ciclopenten-2-ona se preparó 3-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros.

132.3

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 3-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RR,SS*)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol y (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido blanco, MS: 423 (MH⁺).

Ejemplo 133

(*RS,SR*)-N-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-2,2,2-trifluoro-acetamida

133.1

De forma análoga al ejemplo 129.2, a partir de (*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-isoendol-1,3-diona (ejemplo 129.1) y hidracina se preparó (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en forma de polvos de color marrón claro, MS: 461 (MH⁺).

133.2

A una solución en agitación de 46 mg (0,1 mmol) de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en 3 mL CH₂Cl₂ a TA, se añadió 10 µl (0,1 mmol, 1 eq) de trifluoroacetato y 80 µl de piridina (1 mmol, 10 eq). Se continuó agitando toda la noche, y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. La cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/EtOAc 6:4) proporcionó 6 mg (12%) de (*RS,SR*)-N-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-2,2,2-trifluoro-acetamida en forma de polvos de color amarillo claro, MS: 557 (MH⁺).

Ejemplo 134

*2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[*b*]indol*

134.1

A partir de N-hidroxi-benzamidina y cloruro de cloroacetilo [descrito en Heterocycles, 26(1), 163-73, 1987] se preparó 5-clorometil-3-fenil-[1,2,4]oxadiazol.

134.2

A una solución en agitación de 525 mg (2,7 mmol) de 5-clorometil-3-fenil-[1,2,4]oxadiazol en acetonitrilo a TA, 465 mg (2,8 mmol, 1,05 eq) de bencenosulfonato de sodio y se añadieron 143 mg (0,5 mmol, 0,2 eq) de 18-crown-6. Se continuó mezclando toda la noche, y se añadieron 50 mg (0,3 mmol, 0,12 eq) adicionales de bencenosulfonato de sodio y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una hora más. El disolvente se evaporó y el aceite resultante se puso en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/EtOAc 8:2) proporcionó 622 mg (77%) de 5-bencenosulfonilmetil-3-fenil-[1,2,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 301 (MH⁺).

134.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 5-bencenosulfonilmetil-3-fenil-[1,2,4]oxadiazol y ciclopenten-2-ona se preparó 3-[bencenosulfonil-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona como una mezcla racémica de diastereoisómeros, sólido blanco, MS: 400 (MNH₄⁺).

134.4

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 3-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un aceite viscoso blanco apagado MS: 401 (MH⁺).

134.5

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 3-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó 2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido marrón, MS: 508 (MH⁺).

Ejemplo 135

*(RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo*

135.1

17,140 g (0,123 mol) de clorhidrato de aminoacetato de etilo y 15,175 g (0,123 mol, 1 eq) de clorhidrato de acetimidato de etilo se agitaron en solución en 300 mL agua fría helada. Se añadieron 200 mL de dietiléter y luego 16,97 g (0,123 mol, 1 eq) K₂CO₃. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 15,229 g (72%) de (1-etoxi-etilideneamino)-acetato de etilo en forma de un aceite amarillo claro.

ES 2 314 633 T3

135.2

A una suspensión en agitación de 3,222 g (36 mmol, 1,05 eq) de etóxido de potasio en 30 mL de dietiléter y 5 mL de EtOH a 0°C, se añadió lentamente una solución de 3,849 g (52 mmol, 1,5 eq) de formato de etilo y 6 g (35 mmol) (1-etoxi-etilideneamino)-acetato de etilo en 30 mL dietiléter y 5 mL EtOH. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0°C. Después de la adición de 40 mL dietiléter, la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se lavó con dietil éter y se secó al vacío para proporcionar 5 g (60%) de 2-etoxicarbonil-2-(1-etoxi-etilideneamino)-etenolato de potasio en forma de un sólido naranja.

135.3

5 g (25 mmol) de 2-etoxicarbonil-2-(1-etoxi-etilideneamino)-etenolato de potasio se disolvió completamente en 15 mL de acetato a TA, y luego la solución se calentó a 110°C durante toda la noche. Después de enfriarse, se añadieron 100 mL de EtOAc y la solución se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/EtOAc 1:2) proporcionó 1,74 g (45%) de 2-metil-oxazol-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo, MS: 156 (MH⁺).

135.4

A una solución en agitación de 1,74 g (11 mmol) de 2-metil-oxazol-4-carboxilato de etilo en 15 mL de tetraclorometano a TA, se añadieron 2,994 g (17 mmol, 1,5 eq) N-bromosuccinimida y 50 mg (0,2 mmol, 0,02 eq) peróxido de benzofilo. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se extrajo con CH₂Cl₂ y solución de Na₂S₂O₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 265 mg (10%) de 2-bromometil-oxazol-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo, MS: 235 (MH⁺).

135.5

De forma análoga al ejemplo 134.2, a partir de 2-bromometil-oxazol-4-carboxilato de etilo y benzosulfonato se preparó 2-bencenosulfonilmetil-oxazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco, MS: 296 (MH⁺).

135.6

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-oxazol-4-carboxilato de etilo y ciclopenten-2-ona se preparó 2-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereoisómeros, en forma de un aceite amarillo, MS: 364 (MH⁺).

135.7

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 2-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereoisómeros, en forma de un aceite blanco, MS: 382 (MH⁺).

135.8

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo en forma de un aceite marrón, MS: 489 (MH⁺).

Ejemplo 136

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

136.1

De forma análoga al ejemplo 134.2, a partir de 2-(bromometil)-1,3-benzotiazol y bencenosulfonato de sodio se preparó 2-bencenosulfonilmetil-benzotiazol en forma de un sólido cristalino naranja, MS: 290 (MH⁺).

ES 2 314 633 T3

136.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-benzotiazol y ciclopenten-2-ona se preparó 3-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, en forma de unos polvos blancos, MS: 372 (MH⁺).

136.3

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-metil)-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 3-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, en forma de una espuma amarilla, MS: 390 (MH⁺).

136.4

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 3-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó 2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite marrón, MS: 497 (MH⁺).

Ejemplo 137

(RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol

137.1

De forma análoga al ejemplo 135.4, a partir de trimetiloxazol se preparó 2-bromometil-4,5-dimetil-oxazol, en forma de un aceite marrón, MS: 190 (MH⁺).

137.2

De forma análoga al ejemplo 134.2, a partir de 2-bromometil-4,5-dimetil-oxazol y benzosulfonato de sodio se preparó 2-bencenosulfonilmetil-4,5-dimetil-oxazol, en forma de un aceite amarillo claro, MS: 364 (MH⁺).

137.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-4,5-dimetil-oxazol y ciclopenten-2-ona se preparó 3-[bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 334 (MH⁺).

137.4

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 3-[bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol, en forma de un aceite amarillo claro, MS: 441 (MH⁺).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 314 633 T3

Ejemplos

Ejemplo A

5 Comprimidos recubiertos que contienen los siguientes ingredientes pueden ser elaborados de forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por com- primido</u>
Kernel:	
Compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg 200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg 43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg 70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg 15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg 17,0 mg
Estereato de magnesio	1,5 mg 4,5 mg
(Peso Kernel)	120,0 mg 350,0 mg
Cubierta:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg 7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg 1,6 mg
Talco	1,3 mg 2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg 1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg 1,6 mg

45 Se tamiza el principio activo y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato sódico de almidón y estereato de magnesio y se comprime para obtener kernels de 120 o 350 mg respectivamente. Los kernels se laquean con una solución acuosa/suspensión de la cubierta mencionada anteriormente.

50 Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden ser elaborados de forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

65 Se tamizan los componentes y se mezclan y se llenan cápsulas de tamaño 2.

ES 2 314 633 T3

Ejemplo C

Soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

5	Compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
	Polietilenglicol 400	150,0 mg
10	Ácido acético	c.s.p pH= 5,0
	Agua para soluciones inyectables	c.s.p 1,0 ml

15 El principio activo se disuelve en una mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). El pH se ajusta a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta hasta 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtró, se rellenaron los viales usando el excedente apropiado y se esterilizaron.

20

25

30

35

40

45

50

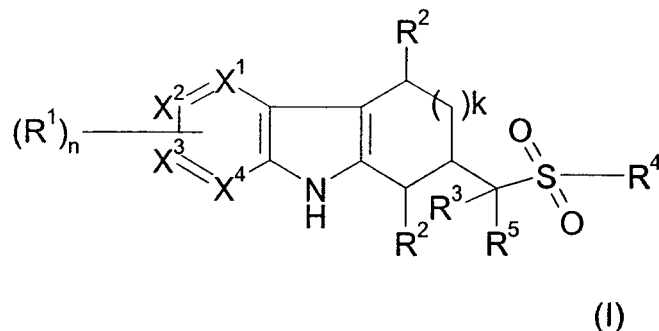
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccionado del grupo que contiene halógeno, -CN, -NO₂, -SO₂Me, alquilo inferior, trifluorometoxilo, -OR¹¹, piperidinilo, pirrolidinilo, y -N(R¹¹)(R¹¹), en donde R¹¹ es independientemente seleccionado de alquilo inferior y H,

X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, siempre que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 sean nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

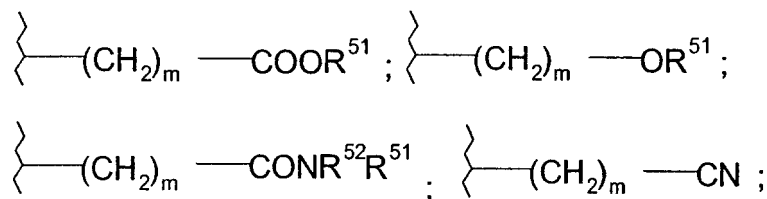
k es un número entero de 0 a 1;

R^2 es H;

R^3 es H, alquilo, o halógeno;

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que contiene halógeno, alquilo, -OR⁴¹, alquinilo C₂-C₇, y NR⁴²R⁴³, en donde R⁴¹ es alquilo C₁-C₆ o -H, R⁴² y R⁴³ independientemente de cada uno son hidrógeno o alquilo, o NR⁴²R⁴³ es piperidinilo o pirrolidinilo, o R⁴ es alquilo;

R^5 es seleccionado del grupo que contiene



dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que contiene H, halógeno, alquilo C₁-C₆ y (CH₂)_xR⁵³, en donde

R⁵¹ se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, alqueno C₂-C₈ y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más alquilos C₁-C₆, -CN, halógeno, -COOR⁵⁴, y -CH₂OR⁵⁴, en donde R⁵⁴ es alquilo o -H;

R⁵² es alquilo C₁-C₆ o -H;

ES 2 314 633 T3

R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-\text{COOR}^{55}$, $-\text{N}(\text{R}^{55})(\text{R}^{56})$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CN}$, CF_3 , $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{55}$ o $-\text{CONR}^{55}\text{R}^{56}$, en donde R^{55} es independientemente seleccionado del grupo que contiene $-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})$ -arilo, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo, o $-\text{C}(\text{O})$ -heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})$ -arilo, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})$ -heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, $-\text{CN}$, halógeno, $-\text{COOR}^{57}$, y $-\text{CH}_2\text{OR}^{57}$, en donde R^{57} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{H}$, o R^{55} y R^{56} junto con el átomo al que están unidos formando un anillo; o

R^{53} es arilo que puede opcionalmente ser sustituido con benciloxilo, carboxilo, carbonilo de alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ de hidroxilo, halógeno, carbamoilo, carbamoilo de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, carbamoilo de dialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccionado del grupo que contiene halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{Me}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, trifluorometoxilo, $-\text{OR}^{11}$, y $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{11})$, en donde R^{11} es independientemente seleccionado de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y H,

X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, considerando que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 pueden ser nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

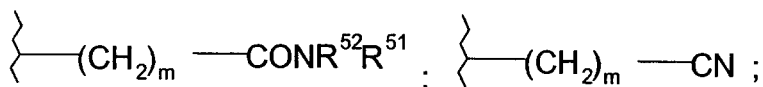
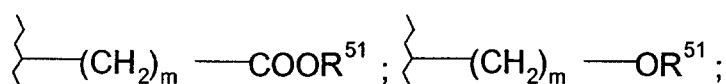
k es un número entero de 0 a 1;

R^2 es H;

R^3 es H, alquilo, o halógeno;

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituidos con desde uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que contiene halógeno, alquilo, $-\text{OR}^{41}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o $-\text{H}$, o R^4 es alquilo;

R^5 es seleccionado de grupo que contiene



dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que contiene H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y $(\text{CH}_2)_v\text{R}^{53}$, en donde

R^{51} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, alilo, y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CN}$, halógeno, $-\text{COOR}^{54}$, y $-\text{CH}_2\text{OR}^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o $-\text{H}$;

R^{52} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{H}$;

R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-\text{COOR}^{55}$, $-\text{N}(\text{R}^{55})(\text{R}^{56})$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{55}$ o $-\text{CONR}^{55}\text{R}^{56}$, en donde R^{55} es independientemente seleccionado del grupo que contiene, alquilo, $-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})$ -arilo, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo,

o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquil-heteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, -COOR⁵⁷, y -CH₂OR⁵⁷, en donde R⁵⁷ es alquilo C₁-C₆ o -H, o R⁵⁵ y R⁵⁶ tomado junto con el átomo al que están unidos formando un anillo;

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde cada X¹, X², X³, y X⁴ es carbono.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde X¹ es nitrógeno y cada X², X³, y X⁴ es carbono.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n es 1, X² es carbono y R¹ está directamente unido al carbono X².

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R¹ es seleccionado del grupo que contiene halógeno, ciano, nitro, SO₂Me, alquilo C₁-C₆, N(Me)₂ y piperidinilo.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R¹ es halógeno.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R¹ es Cl.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 2.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, en donde cada R¹ es halogen.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X² es carbono, y uno de los grupos R¹ esta directamente unido al carbono X².

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde k es 0.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R³ es H, halógeno o metilo.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R³ es F o metilo.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R⁴ es arilo o heteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que contiene halógeno, alquilo, -OR⁴¹, alquinilo C₂-C₇, y NR⁴²R⁴³, en donde R⁴¹ es alquilo C₁-C₆ o -H, R⁴² y R⁴³ independientemente de cada uno son hidrógeno o alquilo, o NR⁴²R⁴³ es piperidinil o pirrolidinilo, o R⁴ es alquilo C₁-C₆.

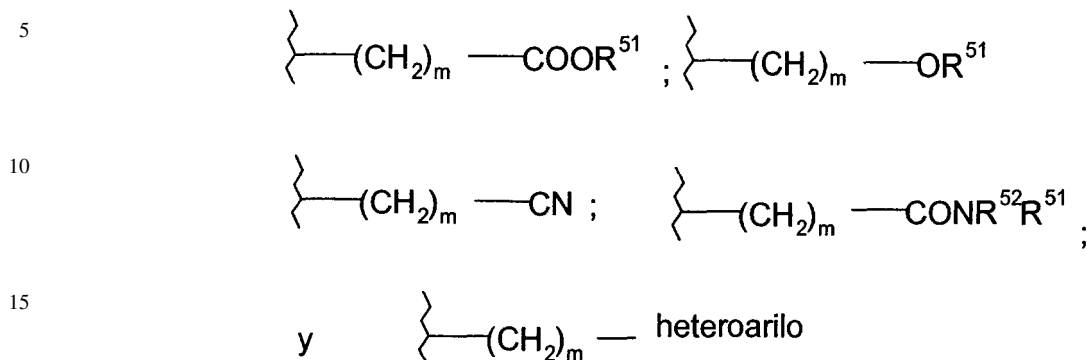
16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R⁴ es seleccionado a partir del grupo que contiene naftilo, piridinilo, metilo, fenilo o fenilo mono o di-sustituido, en donde los sustituyentes del fenilo son halógeno, N(alquilo C₁-C₆)₂ o OR⁴¹, y en donde R⁴¹ se define cómo en la reivindicación 1.

17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R⁴ es fenilo, o fenilo mono o di-sustituido, en donde uno o más sustituyentes son halógeno.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R⁴ es fenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, o 3,4-difluorofenilo.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R⁴ es fenilo, 3-bromofenilo o 3-dimetilaminofenilo.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R⁵ es seleccionado a partir de un grupo que contiene



20 dicho heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en H, halógeno, alquilo C₁-C₆ y (CH₂)_vR⁵³, en donde

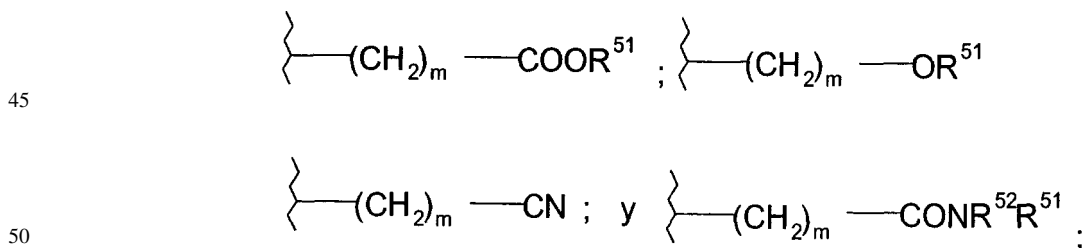
R⁵¹ es seleccionado del grupo consistente en H, alquilo, y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más alquilos inferiores, -CN, halógeno, -COOR⁵⁴, y -CH₂OR⁵⁴, en donde R⁵⁴ es alquilo o -H; R⁵² es alquilo C₁-C₆ o -H; R⁵³ es H, alquilo, cicloalquilo, -COOR⁵⁵, -N(R⁵⁵)(R⁵⁶), -CH₂OH, -CN, -CONH₂, -CH₂OR⁵⁵ o -CONR⁵⁵R⁵⁶, en donde R⁵⁵ es independientemente seleccionado de un grupo consistente en alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R⁵⁶ es seleccionado del grupo consistente en H, alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquil-heteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, -COOR⁵⁷, y -CH₂OR⁵⁷, en donde R⁵⁷ es alquilo inferior o -H, o R⁵⁵ y R⁵⁶ juntos con el átomo al que están unidos forman un anillo;

m es un número entero seleccionado de 0 a 2; y

35 v es un número entero seleccionado de 0 a 4.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde m es 0.

40 22. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 19 o 21, en donde R⁵ es seleccionado del grupo consistente en



55 en donde R⁵¹ es seleccionado a partir del grupo que contiene H, alquilo, alilo, alquilarilo opcionalmente mono- o disustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, -CN, halógeno, o -COOR⁵⁴, donde R⁵⁴ es alquilo o -H; y R⁵² es alquilo C₁-C₆ o H y, donde m es definida como en la reivindicación 1.

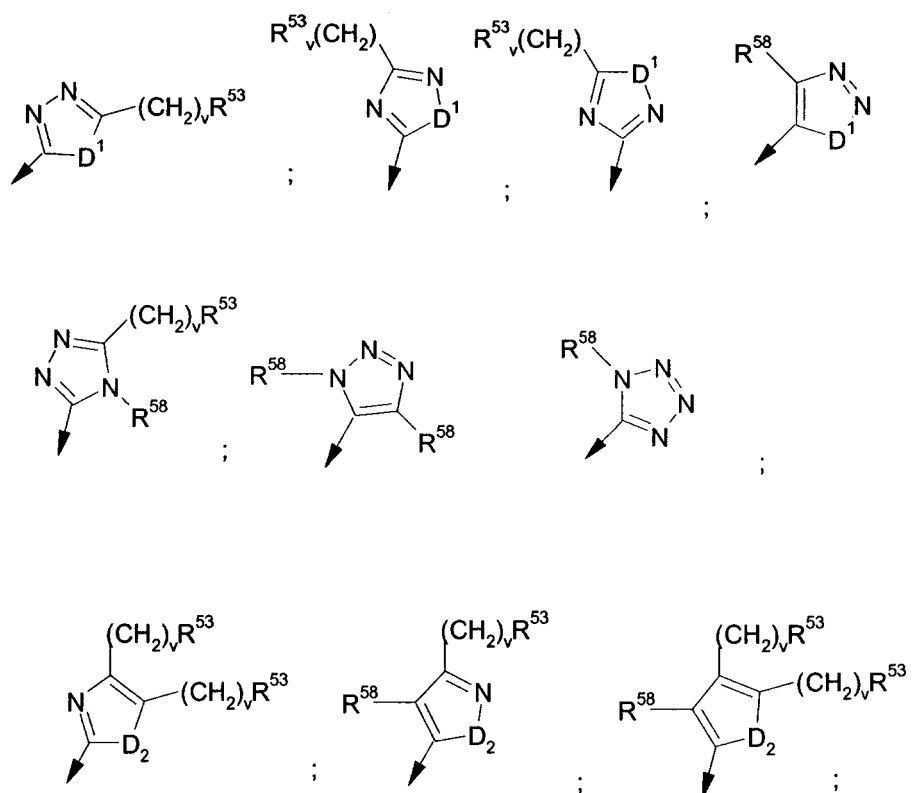
60 23. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 20 o 21, en donde R⁵ es seleccionado a partir del grupo que contiene



65 dicho heteroarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo consistente en H, halógeno, alquilo C₁-C₆ y (CH₂)_vR⁵³ y, en donde m, v y R⁵³ están definidos como en la reivindicación 1.

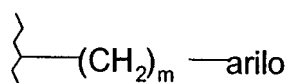
ES 2 314 633 T3

24. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho heteroarilo es seleccionado a partir del grupo consistente en

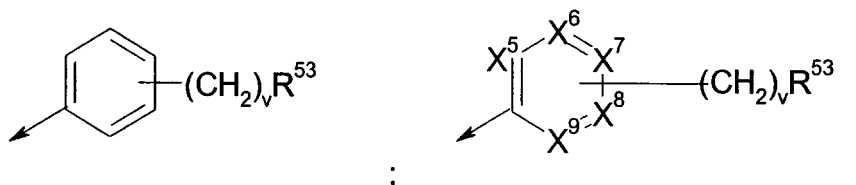


en donde v y R^{53} son definidos como en la reivindicación 19, R^{58} es independientemente seleccionado de H, halógeno y alquilo inferior, D^1 es O o S, y D^2 es O, S, o NR^{58} , y en donde, cuando dicho compuesto contiene dos grupos $(CH_2)_v R^{53}$, dichos grupos pueden estar opcionalmente unidos junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo.

24. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^5 es seleccionado a partir del grupo que contiene



en donde arilo es seleccionado a partir del grupo que contiene:



en donde R^{53} es descrito como en la reivindicación 1, y en donde X^5 , X^6 , X^7 , X^8 y X^9 son seleccionados del carbono y nitrógeno con la condición que no más de dos de X^5 , X^6 , X^7 , X^8 y X^9 pueden ser N al mismo tiempo, y en donde m y v son definidos como en la reivindicación 1.

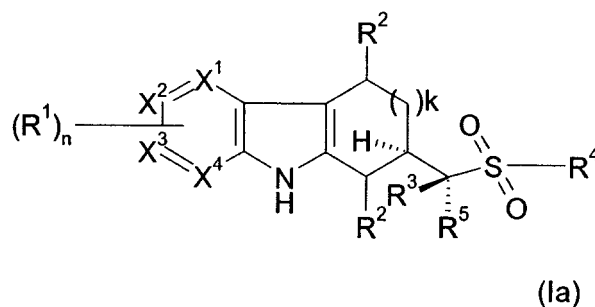
25. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 24, en donde m es 0.

ES 2 314 633 T3

26. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^5 es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo consistente en oxadiazolilo, oxazolilo y benzotiazolilo, el cual es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , alcóxicarbonilo C_1-C_6 o fenilo, el cual es opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilcarbonilo C_1-C_6 , carbamoilo o di (alquilo C_1-C_6) carbamoilo.

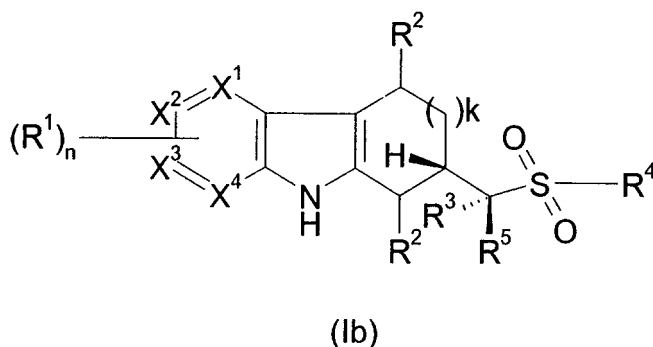
27. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R^5 es 5-metil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-benzoato de metil)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(ácido-4-benzoico)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-benzamida)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-dimetilbenzamida)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 4-(carboxilato de metil)-oxazo-2-ilo o benzotiazol-2-ilo.

28. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 28, **caracterizados** por la fórmula (Ia)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n , k , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cómo están definidos en las reivindicaciones 1 a 28.

29. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, **caracterizados** por la fórmula (Ib)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n , k , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cómo se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

30. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, seleccionados a partir del grupo que contiene

Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-acetato de metilo;

Bencenosulfonil-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-propionato de metilo

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

ES 2 314 633 T3

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metanosulfonil-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(8-fluoro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

5 (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-fluoro-(6-metil-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-ciano-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

10 (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(2-cloro-6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirido[3,2-*b*]indol-7-il)-fluoro-acetato de metilo;

15 (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetraidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-propionato de metilo;

20 (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-ciano-1,2,3,4-tetraidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-propionato de metilo;

25 (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-metil-1,2,3,4-tetraidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetraidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

30 (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(5-cloro-1,2,3,8-tetraidro-4,8-diaza-ciclopenta[*a*]inden-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetraidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

35 (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetraidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-1-sulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-2-sulfonil)-propionato de metilo;

40 (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo;

45 (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(2-Cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

50 (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

55 (*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(6-cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

60 (*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo;

65 (*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetraidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetraidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

ES 2 314 633 T3

- (*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;
- 5 (*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo;
- (*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo;
- 10 (*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo;
- ácido (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propiónico;
- ácido (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acético;
- 15 (*RS,SR*)-2-(1-Bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo;
- 20 (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo;
- (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetonitrilo;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;
- 25 (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;
- (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-*N*-metil-acetamida;
- 30 (*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-*N*-metil-acetamida;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N,N*-dimetil-acetamida;
- 35 (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-*N,N*-dimetil-acetamida;
- (*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-*N,N*-dimetil-acetamida;
- 40 (*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-*N,N*-dimetil-acetamida;
- (*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-*N,N*-dimetil-acetamida;
- 45 (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-*N*-bencil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-*N*-(4-ciano-bencil)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;
- 50 (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-*N*-(4-bromo-bencil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-*N*-(3,5-difluoro-bencil)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;
- 55 (*RS,SR*)-4-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metil)-benzoato de metilo;
- (*RS,SR*)-3-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metil)-benzoato de metilo;
- 60 (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-*N*-(2-ciano-bencil)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;
- (*RS,SR*)-*N*-Alil-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;
- (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-*N*-(3-ciano-bencil)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida;

ES 2 314 633 T3

Ácido *(RS,SR)*-3-([2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino)-metil)-benzoico;

(RS,SR)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-(3-hidroximetil-bencil)-*N*-metil-acetamida;

(RS,SR)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(S)-2-[(*R*)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(R)-2-[(*S*)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[1-Bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-(Bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol;

(RS,SR)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo;

(RS,SR)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-metanol;

Ácido *(RS,SR)*-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico;

(RS,SR)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilamida;

(RS,SR)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-7-Cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-7-Cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-isoindol-1,3-diona;

(RS,SR)-C-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-metilamina;

(RS,SR)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dietil-amina;

ES 2 314 633 T3

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dietil-amina;

(*RS,SR*)-2-(Bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-N-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-acetamida;

(*RS,SR*)-N-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-benzamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-metano-sulfonil-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo;

y sales farmacéuticamente-aceptables y/o los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, seleccionado del grupo consistente en

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-te-trahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-te-trahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*S*)-2-[(*R*)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*R*)-2-[(*S*)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente-aceptables de los mismos.

ES 2 314 633 T3

32. Compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación 1 a 29, seleccionados del grupo consistente en

(3-bromo-Bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-acetato de metilo;

5 (RS,SR)-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-il-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

10 (RS,SR) 2-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

15 (RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

20 (RS,SR){3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metano-sulfonilo]-fenilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etinil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahydro-ci-clopenta[b]indol;

25 (RS,SR)-2-[5-(4-benciloxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

30 (RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahydro-ci-clopenta[b]indol;

(RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoato de metilo;

35 ácido (RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

(RS,SR)-(4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-fenil)-metanol;

40 (RS,SR)-2-[bencenosulfonil-fluoro-[5-(4-iodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo]-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

45 Ácido (RS,SR)-4-{5-[(bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

Ácido (RS,SR)-4-{5-[bencenosulfonilo-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetilo}-benzoico;

50 (RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzamida;

55 (RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N-metil-benzamida;

(RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N,N-dimetil-benzamida;

60 (RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-metilo]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-metilo]-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

65 (RS,SR)-N-{2-[-bencenosulfonilo-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-7-ilo}-N-metil-amina;

ES 2 314 633 T3

2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-N-(3-metil-but-2-enil)-acetamida;

(RS,SR)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]-oxadiazol-3-carbonitrilo;

(RS,SR)-{5-[bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-4-[(5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilmetilo)-amino)-metilo]-benzoato de metilo;

(RS,SR)-3-[(5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo)-amino)-metilo]-benzoato de metilo;

(RS,SR)-{4-[(5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilmetilo)-amino)-metilo]-fenilo}-metanol;

(RS,SR)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-N-{5-[(S)-bencenosulfonil-((R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-2,2,2-trifluoro-acetamida

2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-oxazol-4-carboxilato de metilo;

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

33. Compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación de 1 a 20, seleccionados del grupo consistente en

(RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR){3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metan-sulfonilo]-fenilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoato de metilo;

Ácido (RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

(RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzamida;

(RS,SR)-4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N,N-dimetil-benzamida;

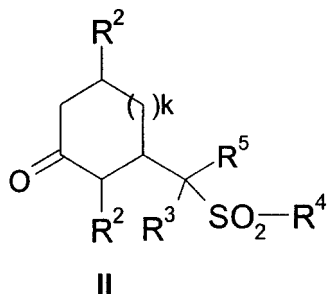
(RS,SR)-2-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-oxazol-4-carboxilato de metilo;

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol;

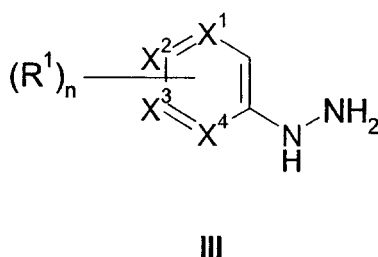
y sales farmacéuticamente-aceptable y/o ésteres farmacéuticamente-aceptable de los mismos.

ES 2 314 633 T3

34. Un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, cuyo proceso comprende los pasos de reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y k tienen el significado dado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, con un compuesto de fórmula III



en donde R^1 , n , X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 tienen el significado dado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, y opcionalmente transformando el compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable y/o un éster farmacéuticamente aceptable.

35. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 cuando se elabora por un proceso acorde con la reivindicación 34.

36. Composiciones farmacéuticas conteniendo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

37. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para uso como una sustancia terapéutica activa.

38. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son modificadas por agonistas $LXR\alpha$ y/o $LXR\beta$.

39. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de aterosclerosis, niveles incrementados de lípidos y colesterol, bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, diabetes mellitus no-insulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y/o enfermedades inflamatorias.