

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 360 112**

(51) Int. Cl.:

<b>C07D 209/08</b> (2006.01)	<b>C07D 209/10</b> (2006.01)
<b>C07D 209/42</b> (2006.01)	<b>C07D 231/56</b> (2006.01)
<b>C07D 471/04</b> (2006.01)	<b>C07D 401/04</b> (2006.01)
<b>C07D 401/12</b> (2006.01)	<b>C07D 403/12</b> (2006.01)
<b>C07D 403/04</b> (2006.01)	<b>C07D 417/04</b> (2006.01)
<b>A61K 31/404</b> (2006.01)	<b>A61K 31/407</b> (2006.01)
<b>A61P 3/04</b> (2006.01)	

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04812310 .3**(96) Fecha de presentación : **13.12.2004**(97) Número de publicación de la solicitud: **1699761**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**(54) Título: **Compuestos moduladores de CB<sub>1</sub>.**(30) Prioridad: **23.12.2003 US 532247 P**(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis, Indiana 46285, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOP: **01.06.2011**(72) Inventor/es: **Allen, Jennifer, Rebecca;  
Amegadzie, Albert, Kudzovi;  
Gardinier, Kevin, Matthew;  
Gregory, George, Stuart;  
Hitchcock, Steven, Andrew;  
Hoogestraat, Paul, J.;  
Jones, Winton, Dennis, Junior y  
Smith, Daryl, Lynn**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **01.06.2011**(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

## DESCRIPCIÓN

## Compuestos moduladores de CB1

Antecedentes de la invención

La marihuana (*Cannabis sativa L.*) y sus derivados se han usado durante siglos con fines medicinales y recreativos.

5 Se ha determinado que un ingrediente activo principal en la marihuana y el hachís es  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). La investigación detallada ha revelado que la acción biológica de  $\Delta^9$ -THC y otros miembros de la familia cannabinoide ocurre a través de dos receptores acoplados a proteína G denominados CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>. El receptor CB<sub>1</sub> se encuentra, fundamentalmente, en los sistemas nerviosos central y periférico y, en una menor extensión, en varios órganos periféricos. El receptor CB<sub>2</sub> se encuentra fundamentalmente en tejidos y células linfoides. Se han 10 identificado tres ligandos endógenos para los receptores de cannabinoide derivados de ácido araquidónico (anandamida, 2-araquidonil glicerol, y 2-araquidonil glicerol éter). Cada uno de ellos es un agonista con actividades similares a las de  $\Delta^9$ -THC, incluyendo sedación, hipotermia, inmovilidad intestinal, antinocicepción, analgesia, catalepsia, anti-emesis, y estimulación del apetito.

15 Una exposición excesiva a  $\Delta^9$ -THC puede conducir a comer en exceso, psicosis, hipotermia, pérdida de memoria, y sedación. Se han desarrollado ligandos sintéticos específicos para los receptores de cannabinoide y han ayudado en la caracterización de los receptores de cannabinoide: CP55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 247, 1046-1051); WIN55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 264, 1352-1363); SR141716A (FEBS Lett. 1994, 350, 240- 244; Life Sci. 1995, 56, 1941-1947); y SR144528 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 288, 582-589). Se ha revisado la farmacología y el potencial terapéutico para los ligandos del receptor de cannabinoide (Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 301-313; Ann. Rep. Med. Chem., A. Doherty, Ed.; Academic Press, NY 1999, Vol. 34, 199-208; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 1529-1538; Trends in Pharma. Sci. 2000, 21,218-224). Hay al menos un modulador de CB<sub>1</sub> caracterizado como un agonista inverso o un antagonista, *N*-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida (SR141716A), en ensayos clínicos para el tratamiento de trastornos de la alimentación.

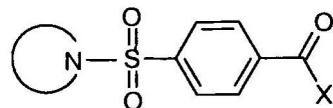
25 Hasta ahora, se conocen varias clases de moduladores de CB<sub>1</sub>. Las Patentes de Estados Unidos Nº 5.624.941 y 6.028.084, las Publicaciones PCT Nº WO 98/43636 y WO 98/43635, y la Solicitud de Patente Europea Nº EP-658546 describen pirazoles sustituidos que tienen actividad contra los receptores de cannabinoide. Las Publicaciones PCT Nº WO 98/31227 y WO 98/41519 describen también pirazoles sustituidos que tienen actividad contra los receptores de cannabinoide. Las Publicaciones PCT Nº WO 98/37061, WO 00/10967, y WO 00/10968 describen diaril éter sulfonamidas que tienen actividad contra los receptores de cannabinoide. Las Publicaciones 30 PCT Nº WO 97/29079 y WO 99/02499 describen alcoxi-isoindolonas y alcoxi-quinolonas que tienen actividad contra los receptores de cannabinoide. La Patente de Estados Unidos Nº 5.532.237 describe derivados de *N*-benzoi-indol que tienen actividad contra los receptores de cannabinoide. La Patente de Estados Unidos Nº 4.973.587, la Patente de Estados Unidos Nº 5.013.837, la Patente de Estados Unidos Nº 5.081.122, la Patente de Estados Unidos Nº 5.112.820, y la Patente de Estados Unidos Nº 5.292.736 describen derivados de aminoalquilindol como que tienen actividad contra los receptores de cannabinoide. La Publicación PCT Nº WO 03/027076 describe derivados de 1H-imidazol que tienen actividad agonista de CB<sub>1</sub>, agonista parcial de CB<sub>1</sub> o antagonista de CB<sub>1</sub>. La Publicación PCT Nº WO 03/026648 describe derivados de 4,5-dihidro-1H-pirazol que tienen una potente actividad antagonista de CB<sub>1</sub>. La Publicación de Estados Unidos Nº US 2003/0114495 describe imidazoles sustituidos como moduladores del receptor de cannabinoide. La Publicación de Estados Unidos Nº US 2003/0119810 describe composiciones farmacéuticas que contienen derivados de 3-aminoazetidina que poseen una alta afinidad por los receptores CB<sub>1</sub>.

40 [4-(2,3-dihidro-indol-1-sulfonil)-fenil]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona RN 439128-75-3, [4-(2,3-dihidro-indol-1-sulfonil)-fenil]-morfolin-4-il-metanona RN394228-83-2, y [4-(2,3-dihidro-indol-1-sulfonil)-fenil]-piperidin-1-il-metanona RN 394228-85-4 se encuentran en la base de datos CA.

45 Sigue habiendo una necesidad de moduladores de CB<sub>1</sub> potentes, de bajo peso molecular, que tengan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para su uso como productos farmacéuticos humanos.

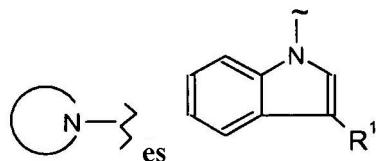
Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I



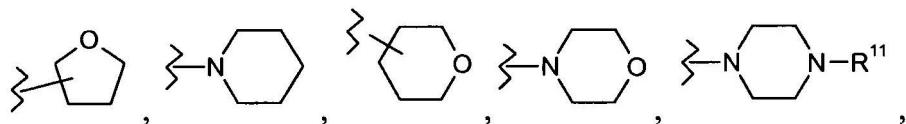
Formula I

en la que:

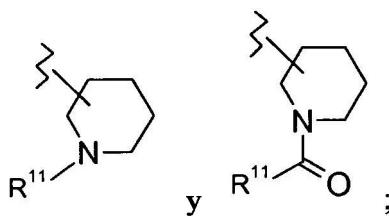


5  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) carbonilo, opcionalmente sustituido con heterociclico,
- (c) heterociclico carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acetilo,
- (d) metilo, propilo, *n*-butilo o trifluorometilo,
- 10 (e) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con oxo, hidroxi, metoxi, difluoro o metilo,
- (f) heterociclico seleccionado entre el grupo que consiste en:



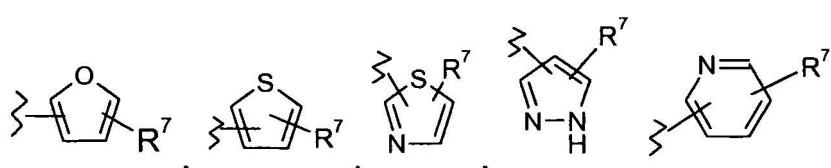
15



20

- (g) fenilo opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, ciano o dimetilamino, y
- (h) heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en:

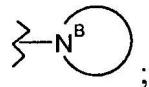
25



30

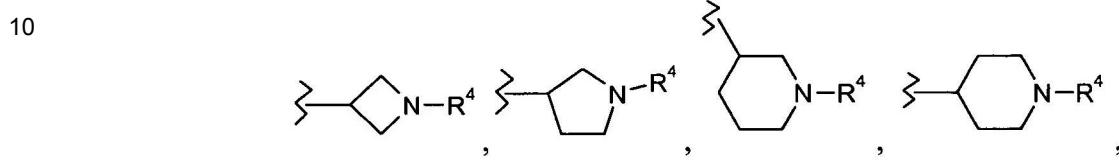
- 30 y
- 35

$X$  es  $-NR^{13}R^3$  o

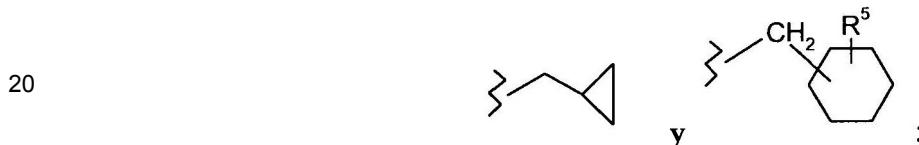


$R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en:

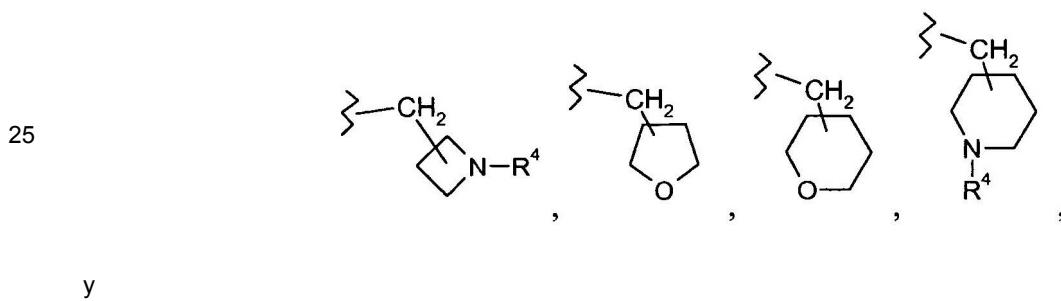
- 5 (a) hidrógeno,  
 (b) alquilo ( $C_1-C_2$ ) opcionalmente sustituido con alcoxi ( $C_1-C_2$ ),  
 (c) cicloalquilo ( $C_4-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxi, metoxi, amino, alquil ( $C_1-C_6$ ) amino, y dialquil ( $C_1-C_6$ ) amino;  
 (d) heterociclico seleccionado entre el grupo que consiste en:



- (e) cicloalquilalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en:



- (f) heterocyclalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en:



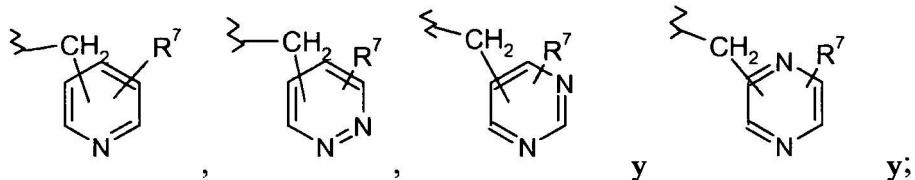
- (g) arilalquilo, que es



y

(h) heteroarilalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en:

5

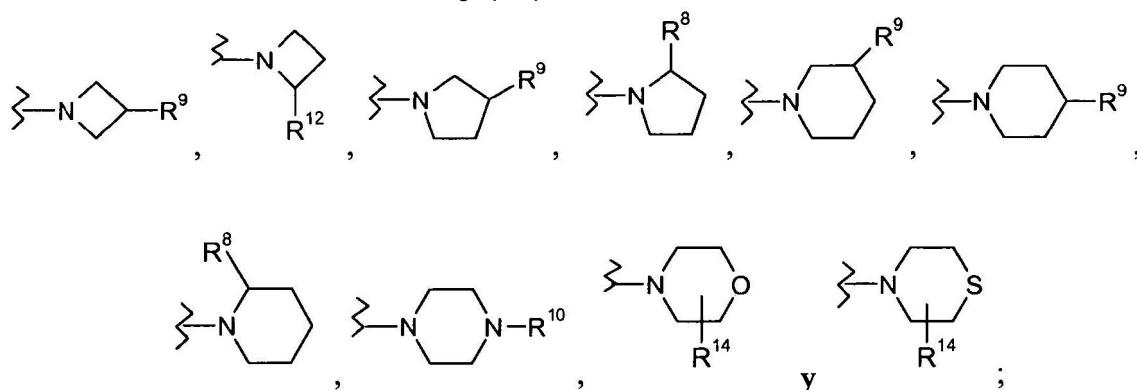


y

y;

10 es un anillo heterocílico seleccionado entre el grupo que consiste en:

15

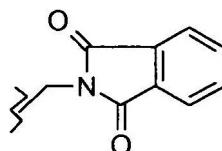


y

;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, fenilo, fluorofenilo, *n*-butiloxicarbonilo o metoxicarbonilo;20 R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxi o metoxi;cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metoxi, amino, monometilamino, dimetilamino, metoxicarbonilo y dimetilaminocarbonilo;25 R<sup>8</sup> es hidrógeno, hidroxi alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, arilo, piridinilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-O-, R<sup>b</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-, aril alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CO-O-;R<sup>9</sup> es hidrógeno, hidroxi, hidroximetilo, acetilo, fluoro, difluoro, oxo, fenilo, bencilo, piridinilo, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-O-, R<sup>a</sup>-NH-, R<sup>b</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-;

30

o (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CO-O-;R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);35 R<sup>12</sup> es hidrógeno o fenilo;R<sup>13</sup> es hidrógeno o metilo;R<sup>14</sup> es hidrógeno, metilo, fenilo, o acetilo;R<sup>a</sup> es hidrógeno, metoxicarbonilo, *n*-butiloxicarbonilo, o fluorofenilo; y

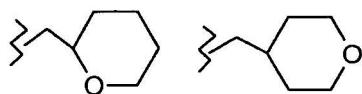
5  $R^b$  es hidrógeno, metoxi, fenilo, fenil alquilo ( $C_1-C_6$ ), fluorofenilalquilo ( $C_1-C_6$ ), fluorofenilo, piridinilo, fluoropiridinilo, pirimidinilo, metoxicarbonilo, *n*-butiloxicarbonilo, dimetilaminocarbonilo o dimetilaminotiocarbonilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que heterociclico, a menos que se defina en contra, es un sistema de anillo monocíclico, totalmente saturado, que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, en el que uno o dos de los átomos en el anillo es un hetero-elemento distinto de carbono y los demás átomos en el anillo son carbono; y en el que arilo, a menos que se defina en contra, es un sistema de anillo aromático, mono- o bi-cíclico, que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

En una realización preferida,  $R^1$  es fenilo.

En otra realización preferida,  $R^1$  es ciclopentilo.

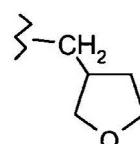
10 En otra realización preferida,  $R^1$  es tetrahidropiran-4-ilo.

En otra realización preferida,  $R^3$  es



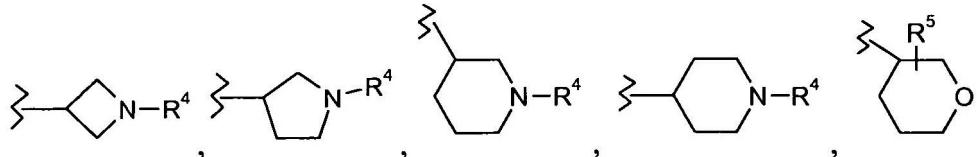
o

15



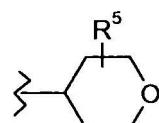
En otra realización preferida,  $R^3$  es heterociclico, seleccionado entre el grupo que consiste en:

20



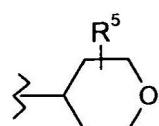
y

25



Más preferentemente,  $R^3$  es

30

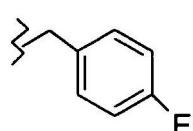


En otra realización preferida,  $R^3$  es

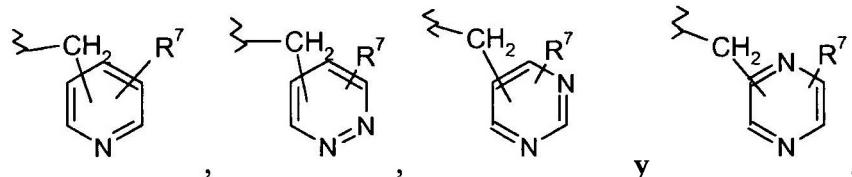
35



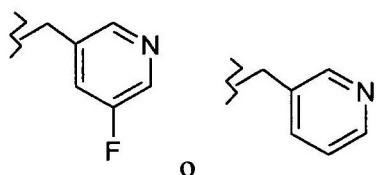
En otra realización preferida,  $R^3$  es



En otra realización preferida, R<sup>3</sup> es heteroarilalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en:



Más preferentemente, R<sup>3</sup> es



En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para antagonizar la estimulación del receptor CB-1, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, en una cantidad eficaz para reducir la neurotransmisión endocannabinoide a través de los receptores CB-1, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en una cantidad eficaz para antagonizar la estimulación del receptor CB-1, o reducir la neurotransmisión endocannabinoide y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, en una cantidad eficaz para antagonizar la estimulación del receptor CB-1, o reducir la neurotransmisión endocannabinoide y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una afección que puede tratarse reduciendo la estimulación del receptor CB-1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, para su uso en terapia.

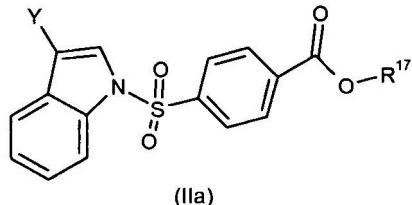
En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento para tratar una afección que puede tratarse reduciendo la estimulación del receptor CB-1.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una afección, seleccionada entre el grupo que consiste en psicosis, deficiencia de memoria, trastorno cognitivo, migraña, neuropatía, trastorno neuroinflamatorio, accidente cerebro-vascular, traumatismo craneal, trastorno de ansiedad, estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastorno por abuso de sustancias, obesidad, y un trastorno de la alimentación asociado con ingesta excesiva de alimentos. Más preferentemente, la afección es obesidad.

35 En una realización preferida, la afección que puede tratarse reduciendo la estimulación del receptor CB-1 es psicosis, deficiencia de memoria, trastorno cognitivo, migraña, neuropatía, trastorno neuroinflamatorio, accidente cerebro-vascular, traumatismo craneal, trastorno de ansiedad, estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastorno por abuso de sustancias, obesidad, o trastorno de la alimentación asociado con ingesta excesiva de alimentos. Más preferentemente, la afección es obesidad.

40 En otra realización preferida, el mamífero que se está tratando es un ser humano.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (IIa)



en la que:

Y es halógeno, ciclopent-1-enilo, o ciclopentilo y R<sup>17</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Se apreciará que todas las combinaciones de los aspectos y realizaciones analizadas anteriormente y los ejemplos analizados más adelante, se contemplan como abarcadas por la presente invención. Además, todos los ejemplos descritos en el presente documento son para fines ilustrativos, y no pretenden estrechar el ámbito de la invención en modo alguno.

#### **Descripción detallada**

Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, los siguientes términos, a menos que se defina en contra, debe entenderse que tienen los siguientes significados:

- 10 "Acilo" significa un alquilcarbonilo (es decir, alquil-CO-, en el que el grupo alquilo es como se ha descrito en el presente documento) o heterociclicarbonilo (es decir, heterocicil-CO-, en el que heterociclico es como se ha descrito en el presente documento). Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior (por ejemplo, acetilo).
- "Alcoxi" significa un grupo alquil-O-, en el que el grupo alquilo es como se ha descrito en el presente documento. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *t*-propoxi, y *n*-butoxi.
- 15 "Alcoxcarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-, en el que el grupo alquilo es como se ha definido en el presente documento. Los grupos alcoxcarbonilo ejemplares incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, o *n*-butiloxicarbonilo.
- "Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado, que puede ser lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, y *terc*-butilo.
- 20 "Alquilamino" significa un grupo alquil-NH- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito en el presente documento.
- "Alquilcarbonilo" significa un grupo alquil-CO- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito en el presente documento.
- 25 "Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito en el presente documento. Los grupos alquiltio ejemplares incluyen metiltio, etiltio, *t*-propiltio y *n*-butiltio.
- "Arilo" significa un sistema de anillo aromático, mono- o bi-cíclico, de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo y 1- y 2-naftilo.
- 30 "Arilalquilo" significa un grupo aril-alquilo- en el que los grupos arilo y alquilo son como se han definido en el presente documento.
- "Ariloxi" significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha definido en el presente documento. Los grupos ariloxi ejemplares incluyen fenoxi y naftiloxi.
- 35 "Ariloxicarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)- en el que el grupo arilo es como se ha definido en el presente documento. Los grupos ariloxicarbonilo ejemplares incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.
- "Ariltio" significa un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se ha descrito en el presente documento. Los grupos ariltio ejemplares incluyen feniltio y naftiltio.
- 40 "Carboxi" significa un grupo HO(O)C- (es decir, ácido carboxílico).
- "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo totalmente saturado, mono- carbocíclico, de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.
- 45 "Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo- en el que el grupo cicloalquilo y el grupo alquilo son como se han definido en el presente documento.
- "Dialquilamino" significa un grupo (alquil)<sub>2</sub>-N- en el que el grupo alquilo es como se ha definido en el presente documento. Debe entenderse que los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.
- "Dialquilaminocarbonilo" significa un grupo (alquil)<sub>2</sub>-N-C(O)- en el que el grupo alquilo es como se ha definido en el presente documento. Debe entenderse que los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.
- "Dialquilaminotiocarbonilo" significa un grupo dialquilamino-C(S)- en el que el grupo dialquilamino es como se ha definido en el presente documento. Debe entenderse que los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

"Cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto/composición de acuerdo con la presente invención eficaz en la producción del efecto terapéutico deseado.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo. Un halo preferido es fluoro.

5 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se describe en el presente documento, que está sustituido con uno a seis grupos halo, como se describe en el presente documento. Los haloalquilos preferidos incluyen fluoroalquilos, tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroprop-2-ilo.

10 "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, como se describe en el presente documento, que está sustituido con uno a seis grupos halo, como se describe en el presente documento. Los grupos haloalcoxi preferidos incluyen fluoroalcoilos, tales como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi.

"Haloarilo" se refiere a un grupo arilo, como se describe en el presente documento, que está sustituido con halógeno, como se describe en el presente documento.

"Haloarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se describe en el presente documento, que está sustituido con un grupo haloarilo, como se describe en el presente documento.

15 "Halofenilo" se refiere a un grupo fenilo que está sustituido con halógeno, como se describe en el presente documento.

"Halofenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se describe en el presente documento, que está sustituido con un grupo halofenilo, como se describe en el presente documento.

20 "Halopiridinilo" se refiere a un grupo piridinilo que está sustituido con un grupo halógeno, como se describe en el presente documento.

"Heteroaroilo" significa un grupo heteroaril-CO-, en el que el grupo heteroarilo es como se ha descrito en el presente documento. Los grupos ejemplares incluyen tiofenoilo, nicotinoilo, pirrol-2-ilcarbonilo, 1- y 2-naftoilo, y piridinoilo.

25 "Heteroarilo" significa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, totalmente insaturado, de aproximadamente 5 a 10 átomos en el anillo, en el que uno o dos de los átomos en el anillo es un hetero-elemento distinto de carbono (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre) y los demás átomos en el anillo son carbono. Los tamaños de anillo preferidos incluyen de 5 a 6 átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, e isoquinolinilo.

"Heteroarilalquilo" significa heteroaril-alquilo- en el que el grupo heteroarilo es como se describe en el presente documento.

30 "Heterociclico" significa un sistema de anillo monocíclico, totalmente saturado, de aproximadamente 3 a 7 átomos en el anillo, en el que uno o dos de los átomos en el anillo es un hetero-elemento distinto de carbono (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre) y los demás átomos en el anillo son carbono. Los grupos heterociclico pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo con alquilo, hidroxi, alcoxi, arilo, acilo, en particular, metilo, fenilo, halofenilo, alcoxcarbonilo. Los anillos de heterociclico ejemplares, por ejemplo, incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotiofenilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo.

"Heterocicliclalquilo" significa heterociclico-alquilo- en el que el grupo heterociclico es como se ha descrito en el presente documento.

40 "Hidrato" significa un solvato, como se define en el presente documento, en el que la molécula o moléculas de disolvente es/son H<sub>2</sub>O.

"Hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquilo-, en el que el grupo alquilo es como se ha descrito en el presente documento.

45 "Obesidad" se refiere a una afección en la que un mamífero tiene un Índice de Masa Corporal (IMC), que se calcula como peso por altura al cuadrado (kg/m<sup>2</sup>), de al menos 25,9. Convencionalmente, las personas con un peso normal tienen un IMC de 19,9 a menos de 25,9.

"Fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se describe en el presente documento, que está sustituido con un grupo fenilo.

El término "sal o sales" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables, como se define en el presente documento.

50 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos y sales de adición de base relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas, de compuestos de la presente invención. Estas sales

pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácidos pueden prepararse haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, 5 valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactibionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metilen-bis-*p*-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluolitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatoslaurilsulfonato, y similares. Véase, por 10 ejemplo S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977). Las sales de adición de base pueden prepararse también haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada, y aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de base 15 incluyen sales de metal y amina farmacéuticamente aceptables. Las sales de metal adecuadas incluyen sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio, y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y potasio. Las sales inorgánicas de adición de base adecuadas se preparan a partir de bases metálicas que incluyen hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc. Las sales de adición de base de amina se preparan a partir de aminas que tienen una basicidad suficiente para formar una sal estable, y preferentemente incluyen aquellas aminas que se usan 20 frecuentemente en química medicinal, debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico, por ejemplo, amoniaco, etilendiamina, *N*-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, *N,N*'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, *N*-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, dehidroabietilamina, *N*-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, y diciclohexilamina, y similares.

"Prevención" (de la obesidad) se refiere a prevenir que ocurra la obesidad, si el tratamiento se administra antes del comienzo del estado obeso. Además, si tratamiento se comienza en sujetos que ya son obesos, se espera que dicho tratamiento prevenga, o prevenga el progreso de, las secuelas médicas de la obesidad, tales como, por ejemplo, arteriosclerosis, diabetes tipo II, enfermedad de ovario poliquístico, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y colelitiasis.

30 "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase solución como aislables. Los solvatos ejemplares incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, y similares.

35 "Trastornos por abuso de sustancias" incluyen dependencia o abuso de sustancias con o sin dependencia fisiológica. Las sustancias asociadas con estos trastornos son: alcohol, anfetaminas (o sustancias similares a anfetamina), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina (o compuestos similares a fenciclidina), sedantes-hipnóticos o benzodiazepinas, y otras sustancias (o desconocidas) y combinaciones de todos los anteriores. En particular, la expresión "trastornos por abuso de sustancias" incluye 40 trastornos de abstinencia de drogas tales como abstinencia del alcohol, con o sin alteraciones de percepción; delirios por abstinencia de alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opioides; abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, con o sin alteraciones de percepción; delirios por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; y síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias. Se apreciará que la referencia al tratamiento de abstinencia de nicotina incluye el tratamiento de los síntomas asociados 45 con dejar de fumar. Otros "trastornos por abuso de sustancias" incluyen trastorno de ansiedad inducido por sustancias con comienzo durante la abstinencia de; trastorno del humor inducido por sustancias con comienzo durante la abstinencia de; y trastorno del sueño inducido por sustancias con comienzo durante la abstinencia.

50 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto de fórmula estructural I que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo investigado por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

"Tratamiento" o "tratar" (la obesidad) se refiere a reducir el IMC del mamífero y en ciertos casos cuando es deseable para la pérdida de peso. El tratamiento o la adecuabilidad del tratamiento dan como resultado una reducción en la ingesta de alimentos o calorías por el mamífero.

55 El símbolo "" o "~~" en una estructura molecular indica la posición de unión para ese sustituyente particular.

Cuando cualquier variable (por ejemplo,  $R^1$ ,  $R^d$ , etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula I, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. También, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Al elegir compuestos de la presente invención, un especialista en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir  $R^1$ ,  $R^2$ , etc., deben elegirse de conformidad con principios bien conocidos de la

conectividad de la estructura química.

Con la nomenclatura convencional usada a lo largo de esta divulgación, la parte terminal de la cadena secundaria designada se describe en primer lugar, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente arilcarbonilaminoalquilo es equivalente a aril-C(O)-NH-alquilo-.

5 Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, de esta manera, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende abarcar todas estas formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I.

10 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Un ejemplo de este tipo puede ser una cetona y su forma enol, conocidos como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, están abarcadas por compuestos de Fórmula I.

15 Los compuestos de Fórmula I pueden separarse en pares diastereoisoméricos de enantiómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo MeOH o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros obtenidos de esta manera puede separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo mediante el uso de una amina ópticamente activa, como un agente de resolución o una columna de HPLC quiral.

20 Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de la Fórmula general I puede obtenerse por síntesis esteroespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida.

25 Generalmente es preferible administrar compuestos de la presente invención como formulaciones enantioméricamente puras. Las mezclas racémicas pueden separarse en sus enantiómeros individuales por cualquier número de procedimientos convencionales. Estos incluyen cromatografía quiral, derivatización con un auxiliar quiral seguido de separación por cromatografía o cristalización, y cristalización fraccionada de sales diastereoméricas.

30 La presente invención también proporciona nuevas formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I). Las nuevas formas cristalinas pueden prepararse por cristalización en condiciones controladas. Se contempla que la cristalización en una solución y las técnicas de suspensión están dentro del ámbito del procedimiento de la presente invención. En la práctica, numerosos factores pueden influir en la forma obtenida, incluyendo temperatura, composición del disolvente y también siembra opcional. Los cristales de siembra pueden obtenerse de la síntesis previa del compuesto en el que se aislaron los cristales.

35 Están disponibles un número de procedimientos para caracterizar las formas cristalinas de los compuestos orgánicos. Por ejemplo, los procedimientos incluyen calorimetría de exploración diferencial, espectrometría RMN en estado sólido, espectroscopía de infrarrojos, y difracción de rayos X de polvo. Entre éstas, la difracción de rayos X de polvo y espectroscopía RMN en estado sólido son muy útiles para identificar y distinguir entre formas cristalinas.

40 Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

45 Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor CB 1 y, como tales, son útiles para la prevención y tratamiento de trastornos o enfermedades asociadas con el receptor CB 1. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento (incluyendo prevención, alivio, mejora o supresión) de enfermedades o trastornos o síntomas mediados por la unión del receptor CB 1 y posterior activación celular. Dichas enfermedades, trastornos, afecciones o síntomas son, por ejemplo, aunque sin limitación, psicosis, deficiencias de la memoria, trastornos cognitivos, migraña, neuropatía, trastornos de ansiedad, depresión, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastornos por uso de sustancias, particularmente opiáceos, alcohol, y nicotina, obesidad, y trastornos de la alimentación asociados con ingesta excesiva de alimentos. Véase DSM-IV-TR., Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>a</sup> edición revisada, Text Revision (2000). Véase también DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4<sup>a</sup> Ed., (1994). DSM-IV y DSM-IV-TR fueron preparados por la Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association, y proporcionan descripciones de las categorías de diagnóstico. El especialista reconocerá que hay nomenclaturas, nosología, y sistemas de clasificación alternativos para las afecciones patológicas psicológicas y que estos sistemas se desarrollan con el progreso médico científico.

50 La obesidad en el presente documento puede deberse a cualquier causa, sea genética o medioambiental. Los ejemplos de trastornos que pueden dar como resultado obesidad o ser la causa de obesidad incluyen comer en exceso y bulimia, enfermedad de ovario poliquístico, craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, diabetes tipo II, sujetos con deficiencia en GH, corta estatura variante de la normal, síndrome de Turner, y otras afecciones patológicas que muestran actividad metabólica reducida o una disminución en el gasto de energía en reposo como un porcentaje de la masa libre de grasa total, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda. Además, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para mejorar la ganancia de peso, pueda clasificarse o no la

ganancia de peso asociada como clínicamente obeso.

La presente invención comprende un compuesto de la presente invención que antagoniza selectivamente el receptor CB 1 en preferencia a otro u otros receptores CB acoplados a proteína G para su uso en la modulación del receptor CB1 y el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor CB1.

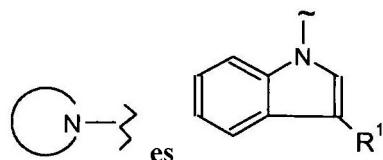
5 Los "antagonistas neutros" son ligandos sin actividad intrínseca, es decir, no influyen en la actividad propia del receptor (actividad del receptor constitutivo) y evitan competitivamente la unión de un agonista (a menudo endógeno) al receptor.

Los "agonistas inversos" son ligandos con actividad intrínseca negativa, inhiben la actividad propia del receptor (actividad del receptor constitutivo), desplazando el equilibrio de la conformación del receptor a su estado inactivo.

10 Hay evidencia que sugiere que los ligandos del receptor CB 1 actúan como antagonistas neutros o agonistas inversos; estos ligandos reducirán la neurotransmisión endocannabinoide a través de los receptores CB1 por antagonismo del receptor competitivo o por inactivación del receptor, respectivamente.

Los compuestos de Fórmula I en la que

15

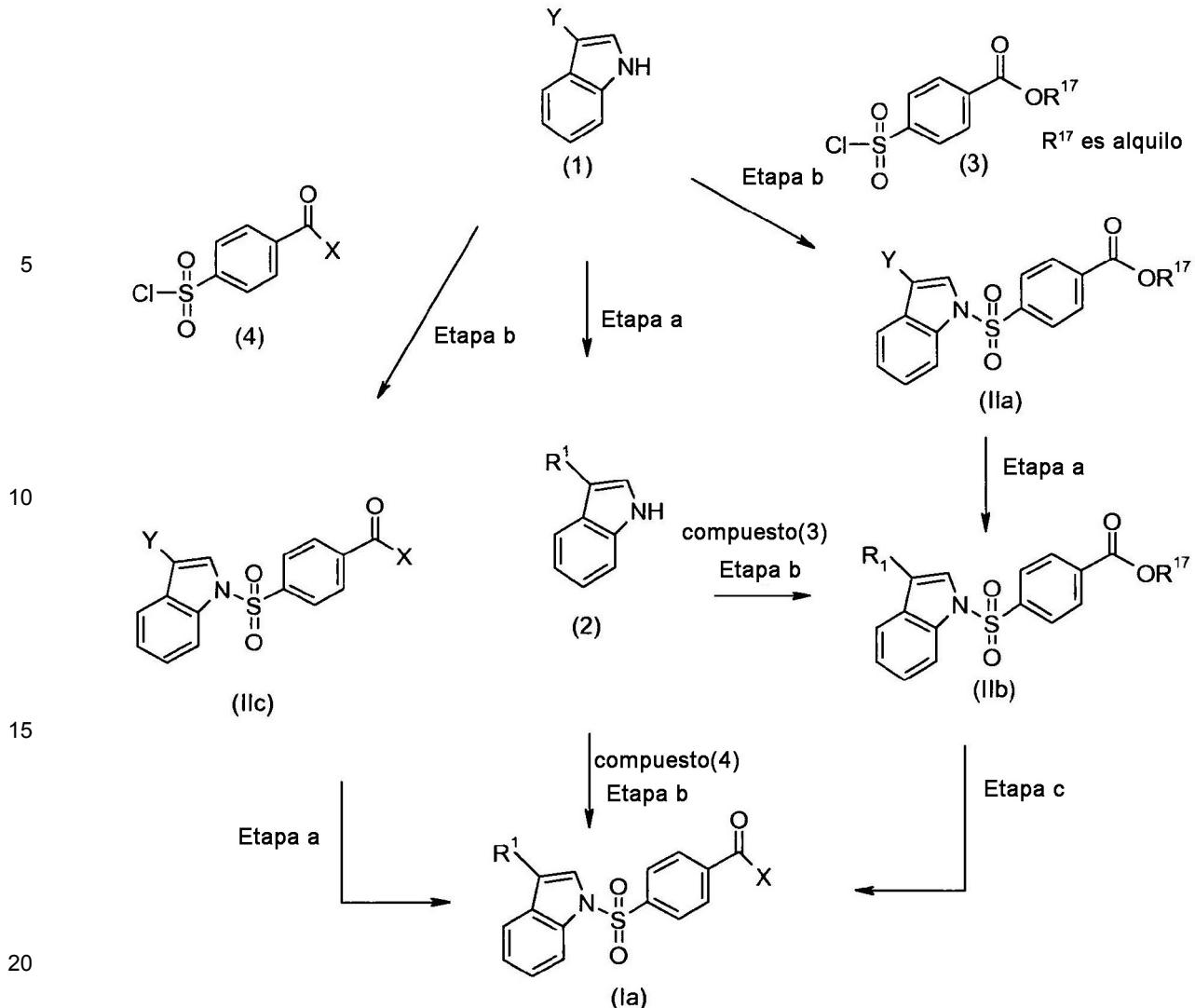


(mostrado aquí como

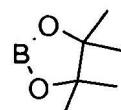
fórmula Ia) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos ilustrados en el Esquema 1.

20

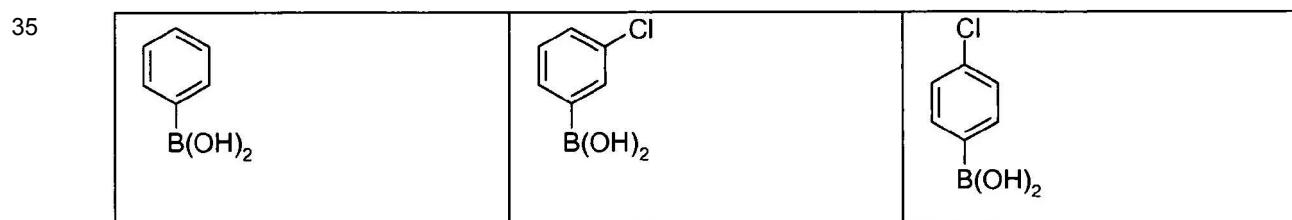
### Esquema 1



En el Esquema 1, la Etapa a implica la introducción de la sustitución R<sup>1</sup> en la posición 3 en el resto indol del compuesto (1), (IIa) o (IIc) (en la que Y es I, Br, B(OH)<sub>2</sub>).



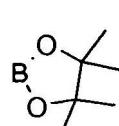
o  $\text{SnMe}_3$ ) en condiciones convencionales empleadas para reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio. Por ejemplo, un 3-haloindol de fórmula (1), (IIa), o (IId) se hace reaccionar con un ácido aril borónico adecuado (de tipo Suzuki) o con un aril estannano adecuado (de tipo Stille), como se describe generalmente en *Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions*, Malleron, J. L.; Fiaud, J. C.; Legros, J. Y.; Academic Press, EE.UU., 1997, pág. 23-47. Un especialista en la técnica entiende que, en general, puede usarse un éster aril borónico en lugar del ácido aril borónico en las reacciones de acoplamiento cruzado con paladio descritas en el presente documento. A modo de ilustración, los ácidos aril borónicos incluyen, aunque sin limitación, los siguientes:



(continuación)

5 		
10 		
15 		

- 20 Más específicamente, el compuesto (1), (IIa) o (IIc) (Y es I o Br) y el ácido aril borónico adecuado o el éster aril borónico adecuado, junto con una base (por ejemplo, carbonato sódico acuoso) y un catalizador (por ejemplo, complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)) se disuelven en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, y la mezcla se calienta. El tratamiento acuoso, y la purificación cromatográfica dan el compuesto deseado (2), (IIb) o (Ia). Más específicamente, en la reacción de tipo Stille, un compuesto de 3-yodoindol (1), (IIa) o (IIc) se combina con un aril estannano (por ejemplo, 2-tributilestannil pirazina, 3-tributilestannilpiridina, 2-tributilestannilpiridina) y un catalizador (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)Pd(O)) en un disolvente apropiado (por ejemplo, DMF) y se calienta. Despues de un tratamiento acuoso, el compuesto (2), (Ia) o (IIb) se aísla por purificación cromatográfica.
- 25 Como alternativa, un compuesto de 3-haloindol (1), (IIa) o (IIc) se somete a un acoplamiento mediada por paladio con una olefina (por ejemplo, ciclopenteno) o una cetona o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (de tipo Heck), después el intermedio resultante se hidrogena proporcionando el compuesto deseado (2), (IIb) o (Ia), (véase, generalmente, Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions, Malleron, J. L.; Fiaud, J. C.; Legros, J. Y.; Academic Press, EE.UU. 1997 pág. 61-71). Más específicamente, un compuesto de 3-yodoindol (1), (IIa) o (IIc) se combina con una olefina y un catalizador (por ejemplo, acetato de paladio (II)) junto con cloruro de tetrabutilamonio y una base (por ejemplo, acetato potásico) y la mezcla resultante se calienta. Despues de un tratamiento acuoso, el producto intermedio se aísla por purificación cromatográfica, despues se somete a hidrogenación para retirar la olefina resultante, proporcionando de esta manera el compuesto deseado (2), (Ia), o (IIb).
- 30 Como alternativa, un compuesto de 3-haloindol (1), (IIa) o (IIc) se somete a un intercambio de metal halógeno con un reactivo tal como bromuro de ciclopentil magnesio y despues se trata con una cetona tal como tetrahidro-4H-piran-4-ona. El alcohol resultante se aísla y se trata con un agente reductor (por ejemplo, trietilsilano y TFA) proporcionando el compuesto deseado (2), (Ia) o (IIb).
- 35 Como alternativa, un compuesto de 3-haloindol (1), (IIa) o (IIc) se somete a un intercambio de metal halógeno con un reactivo tal como bromuro de ciclopentil magnesio y despues se trata con una cetona tal como tetrahidro-4H-piran-4-ona. El alcohol resultante se aísla y se trata con un agente reductor (por ejemplo, trietilsilano y TFA) proporcionando el compuesto deseado (2), (Ia) o (IIb).
- 40 Como alternativa, un compuesto (1), (IIa), o (IIc), cuando Y es B(OH)<sub>2</sub>,



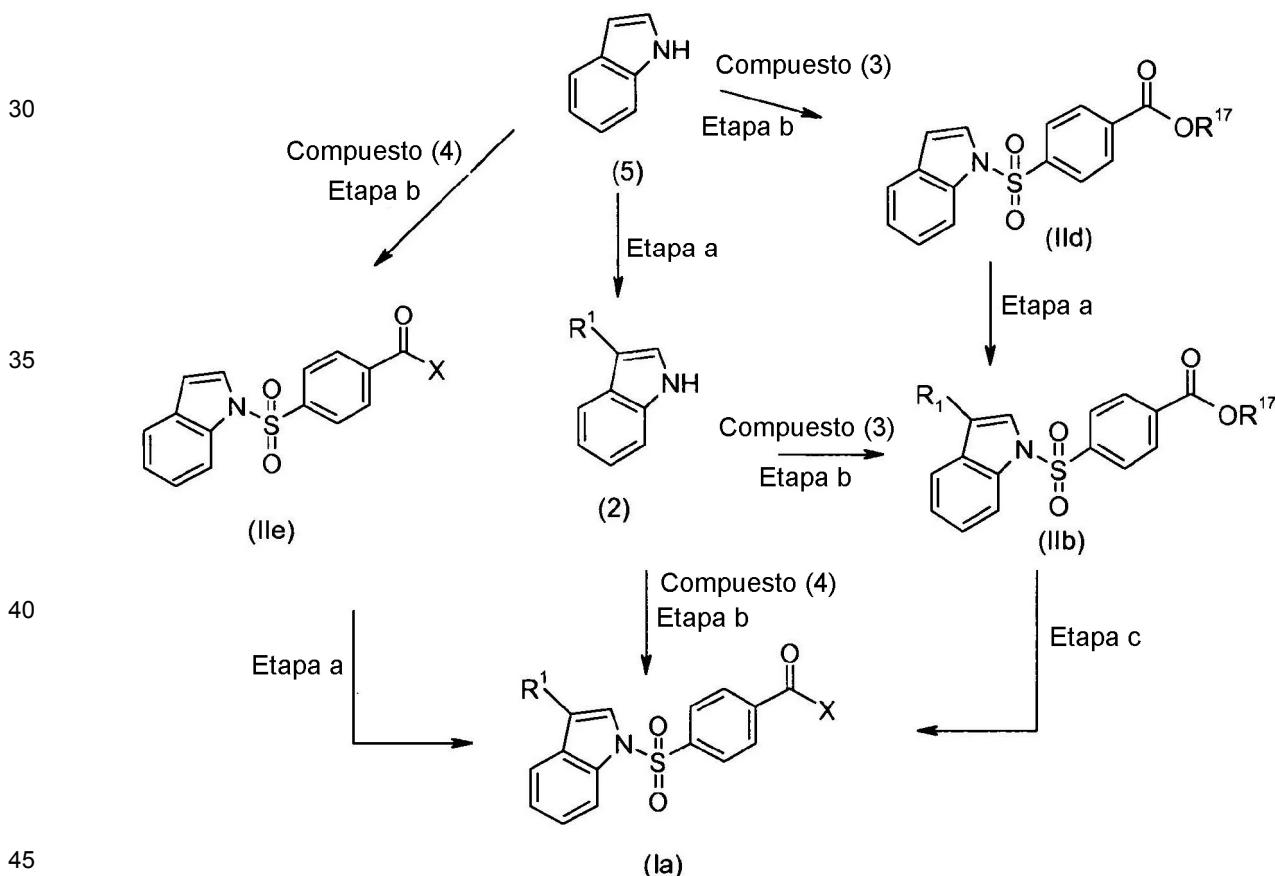
o  $\text{SnMe}_3$ , se hace reaccionar mediante un acoplamiento mediado por paladio empleando un haluro de arilo adecuado, de una manera análoga a la del procedimiento expuesto anteriormente. A modo de ilustración, los haluros de arilo adecuados incluyen, aunque sin limitación, 5-bromo-2-metoxi-piridina, 5-bromo-2-fluoro-piridina, 2-bromo-5-cloro-tiofeno, 4-bromo-isoquinolina, 2-bromo-5-cloro-tiofeno, 3-bromo-tolueno, 4-bromo-tolueno, 1-bromo-3-metoxi-fenilo, 6-bromo-quinolina, 1-bromo-4-dimetilamino-fenilo, 1-bromo-3-fluoro-piridina, 2-bromo-pirimidina y 5-bromo-pirimidina.

En el Esquema 1, etapa b, una sulfonamida de fórmula (Ia), (IIa), (IIb) o (IIc) se prepara mediante un tratamiento del indol de fórmula (1) o (2) apropiado con el cloruro de sulfonilo de fórmula (3) o (4) requerido, en presencia de una base en condiciones convencionales. Más específicamente, el indol de fórmula (1) o (2) y el cloruro de sulfonilo de fórmula (3) o (4) se combinan con una base (por ejemplo, diisopropiletilamina, *terc*-butóxido potásico o hidróxido sódico) en un disolvente apropiado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano). Como alternativa, el indol de fórmula (1) o (2) y el cloruro de sulfonilo de fórmula (3) o (4) se combinan con un catalizador (por ejemplo, DMAP o 4-pirrolidin-1-il-piridina) con o sin una base en un disolvente apropiado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dioxano o acetonitrilo). Un tratamiento acuoso y purificación cromatográfica da el compuesto (Ia), (IIa), (IIb) o (IIc).

En el Esquema 1, etapa c, la conversión de un éster de fórmula (IIb) en una amida de fórmula (Ia) se consigue en condiciones convencionales a través del ácido carboxílico o cloruro de ácido, como se menciona en Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock VCH Publishers Inc, Nueva York, Nueva York 1989, pág. 972-976. Más específicamente, el éster de fórmula (IIb) se hidroliza al ácido en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido sódico), se convierte en el cloruro de ácido con reactivos tales como cloruro de oxalilo, y después se trata con la amina requerida en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) para formar el compuesto (Ia). Como alternativa, el ácido se acopla con la amina usando un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, EDC, BOP o PyBOP) con o sin un catalizador (por ejemplo, NHS). Después un tratamiento acuoso, los productos se aíslan por purificación cromatográfica, produciendo el compuesto (Ia).

Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse también de acuerdo con los procedimientos ilustrados en el Esquema 2.

### Esquema 2



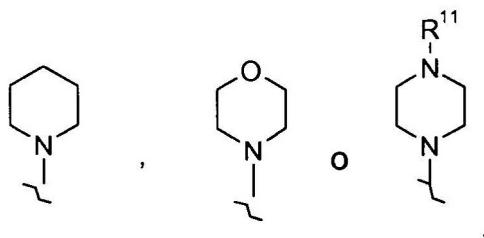
En el Esquema 2, etapa a, la alquilación directa de un compuesto (5), (IId) o (IIC) se consigue mediante calentamiento con una cetona (por ejemplo, ciclohexanona o 2-metoxiciclohexanona) y una base (por ejemplo,

hidróxido potásico). La olefina resultante se hidrogena para formar un compuesto de fórmula (2), (IIb), o (Ia) (véase, por ejemplo, J. Med. Chem. (1997), 40, 250). Como alternativa, la alquilación directa de un compuesto de fórmula (5), (IId), (IIC) se consigue en condiciones próticas o de ácido de Lewis con un alcohol (por ejemplo, alcohol *terc*-butílico) o bromuro de alquilo (por ejemplo, como se describe en J. Org. Chem. (2002), 67, 2705). Como alternativa,

- 5 la adición conjugada a una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada se consigue en presencia de tribromuro de indio e isopropilamina en disolventes tales como diclorometano, como se describe en J. Org. Chem. (2002), 67, 3700 para formar el compuesto (2), (IIb), o (Ia). Las etapas b y c en el Esquema 2 se realizan como se ha descrito en las etapas b y c del Esquema 1, respectivamente.

Debe observarse que, cuando R<sup>1</sup> es

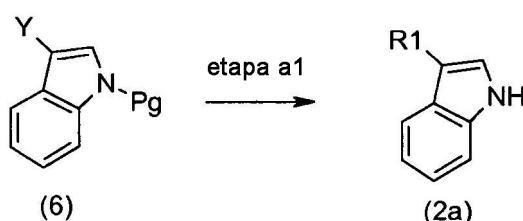
10



- 15 la etapa a de los Esquemas 1 y 2 debe modificarse como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3

20



- En el Esquema 3, etapa a1, un compuesto de 3-amino indol (2a) se prepara mediante un acoplamiento mediado por paladio de una amina con un 3-haloindol de fórmula (6), que lleva un grupo protector sobre el nitrógeno (como se descripción, por ejemplo, en Organic Lett. (2002), 4, 2885) seguido de retirada del grupo N-protector. Más 25 específicamente, el 3-bromoindol N-protectorido con un grupo trisopropilsilanilo se combina con una amina (por ejemplo, piperidina, morfolina, o 1-metil piperazina), un catalizador (por ejemplo, aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo y 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo), y una base (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio), y la mezcla se calienta en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF). El intermedio resultante se desprotege con fluoruro de tetrabutil amonio, después de lo cual un tratamiento acuoso y 30 purificación cromatográfica produce el compuesto (2a) aislado.

Los ejemplos expuestos en el presente documento representan síntesis típicas de los compuestos de la presente invención. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un especialista en la técnica.

Preparación 1

3-(6-Metoxi-ciclohex-1-enil)-1*H*-indol

35



- 40 Se añadieron 5 ml de MeOH seco a un matraz en atmósfera de N<sub>2</sub> que contenía indol (1 g, 8,5 mmol, 8,5 equiv.) e hidróxido potásico (202 mg, 3,59 mmol, 1 equiv.). A esta solución se le añadió 2-metoxiciclohexanona (834 mg, 6,5 mmol, 6,5 equiv.). La reacción se calentó a 63°C durante 18 horas. La reacción se enfrió y el material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando 442 mg (rendimiento del 30%) de 3-(6-Metoxi-ciclohex-1-enil)-1*H*-indol en forma de un sólido amarillo ceroso. Espectro de masas (m/e): 228,02 (M<sup>+</sup>).

45

Preparación 23-(2-Metoxi-ciclohexil)-1*H*-indol

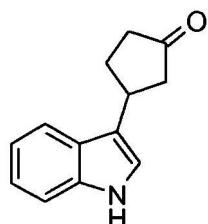
5



Se trató 3-(6-metoxi-ciclohex-1-enil)-1*H*-indol (200 mg, 879 mmol) con Pd al 10%/C (40 mg) en EtOAc en condiciones de hidrogenación atmosférica durante 1,5 horas. La solución resultante sobre Celite para retirar el catalizador. El producto bruto se concentró en un rotavapor y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando 3-(2-metoxi-ciclohexil)-1*H*-indol (127 mg, rendimiento del 63%). Espectro de masas (m/e): 230,03 (MH<sup>+</sup>), 228,14 (M-).

Preparación 33-(1*H*-Indol-3-il)-ciclopantanona

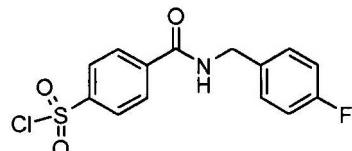
15



20 La reacción se realizó de acuerdo con un procedimiento bibliográfico (JOC, vol 67, 2002, pág. 3700-3704) dando la 3-(1*H*-Indol-3-il)-ciclopantanona final (1,38 g, rendimiento del 81%) en forma de un sólido rosa claro. Espectro de masas (m/e): 199,99 (MH<sup>+</sup>).

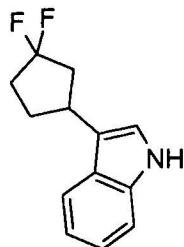
Preparación 12Cloruro de 4-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-bencenosulfonilo

25



30 Se añadieron cloruro de 4-clorosulfonil-benzoilo (103 g (0,433 mol) y THF anhídrico (1,2 l) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 l, equipado con un agitador superior, embudo de goteo, línea de N<sub>2</sub>, y sonda de temperatura y se enfrió a -78°C. A la solución en agitación se le añadió gota a gota durante 4 h una solución de 4-fluorobencilamina (52 g, 0,416 mol), trietilamina (42 g, 0,415 mol), y 4-DMAP (5,3 g, 0,043 mol) en THF seco (1,2 l). La mezcla resultante se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Los sólidos se filtraron, se volvieron a lavar con THF, y el filtrado se concentró hasta un sólido. El sólido se repartió entre HCl 1 N (1 l) y acetato de etilo (2 X 1 l). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un sólido. El sólido se suspendió en metil t-butil éter (1 l), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró y se volvió a lavar con éter etílico (500 ml). El polvo blanco resultante se secó (20 mm de Hg, 40°C) dando cloruro de 4-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-bencenosulfonilo en forma de un sólido blanco (108,5 g, 80%): RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,44 (d, J = 5,9 Hz, 2 H); EM(ENI) m/z 326 (m-H); HPLC, 93,6%.

35 40 Preparación 143-(3,3-Difluoro-ciclopentil)-1*H*-indol



5

Se siguió un procedimiento bibliográfico (Tet, Vol 46, No 13-14, pág. 4925, 1990) del que se ha informado previamente para convertir 3-(1*H*-indol-3-il)-ciclopentanona en 3-(3,3-difluorocyclopentil)-1*H*-indol (246 mg, rendimiento del 22%): Espectro de masas (m/e): 220,11 (MH<sup>+</sup>).

#### Preparación 15

10 3-Morfolin-4-il-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol

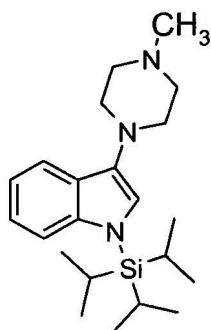


15

Se combinó 3-bromo-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol (0,33 g, 0,94 mmol), morfolina (0,10 ml, 1,15 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,012 g, 0,03 mmol), y aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo (0,012 g, 0,01 mmol) en un tubo de presión. Se añadió solución 1 N de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (2,00 ml, 2,00 mmol), el tubo se lavó abundantemente con gas nitrógeno, y el tubo se cerró. Se agitó a 65°C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando de 0 a 50% de EtOAc en hexanos dando el compuesto del título (0,20 g 60%): EM (EN) 359,1 (M+1)<sup>+</sup>.

25 Preparación 16

3-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol



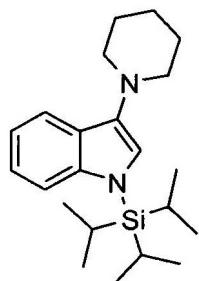
30

35 Siguiendo un procedimiento similar al de 3-morfolin-4-il-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol usando 3-bromo-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol (0,70 g, 1,99 mmol), 1-metil-piperazina (0,30 g, 3,00 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,02 g, 0,05 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo (0,05 g, 0,05 mmol) y solución 1 N de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (2,40 ml). Se purificó por cromatografía ultrarrápida usando de 0 a 12% de MeOH en diclorometano dando el compuesto del título (0,23 g, 32%). EM (EN) 372,1 (M+1)<sup>+</sup>.

Preparación 17

40 3-Piperidin-1-il-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol

5

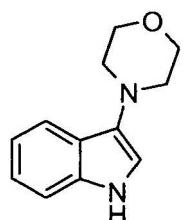


Siguiendo un procedimiento similar al de 3-morfolin-4-il-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol usando 3-bromo-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol (0,70 g, 1,99 mmol), piperidina (0,26 g, 3,04 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo (0,02 g, 0,05 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo (0,05 g, 0,05 mmol) y solución 1 N de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (2,40 ml) para preparar el compuesto del título. Se purificó por cromatografía ultrarrápida usando del 0 al 40% de EtOAc en hexanos dando el compuesto del título (0,20 g, 29%): EM (EN) 357,1 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Preparación 18

##### 3-Morfolin-4-il-1*H*-indol

15

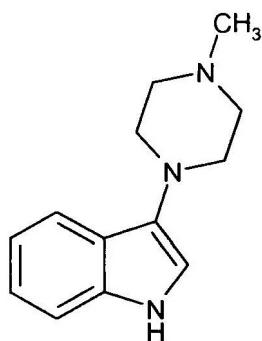


20 Se añadieron solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio (0,70 ml, 0,70 mmol) a una solución de 3-morfolin-4-il-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol (0,20 g, 0,56 mmol) en THF (2,0 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando del 20 al 80% de EtOAc en hexanos dando el compuesto del título (0,10 g 89%). EM (EN) 203,1 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Preparación 19

##### 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-1*H*-indol

30



35 Siguiendo un procedimiento similar al de 3-morfolin-4-il-1*H*-indol usando 3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol (0,35 g, 0,94 mmol) y solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio (1,40 ml) para preparar el compuesto del título. Se purificó por cromatografía ultrarrápida usando del 2 al 12% metanol en diclorometano dando el compuesto del título (0,12 g 60%). EM (EN) 216,1 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Preparación 20

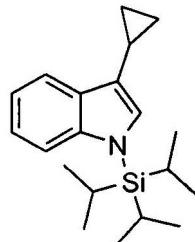
##### 3-Piperidin-1-il-1*H*-indol

40



5

Siguiendo un procedimiento similar al de 3-morfolin-4-il-1*H*-indol usando 3-piperidin-1-il-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol (0,30 g, 0,84 mmol) y solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio (1,30 ml). Se purificó por cromatografía ultrarrápida usando del 20 al 50% de EtOAc en hexanos dando el compuesto del título (0,12 g 71%). EM (EN) 201,1 (M+1)<sup>+</sup>.

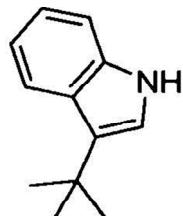
10 Preparación 263-Ciclopropil-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol

15

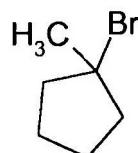
Se disolvió 3-bromo-1-triisopropilsilanol-1*H*-indol (1,02 g, 2,89 mmol), ácido ciclopropilborónico (259 mg, 3,01 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,8 g, 8,5 mmol) en una mezcla de tolueno (20 ml) y agua (0,8 ml). Se añadió triciclohexil-fosfano (86 mg, 0,31 mmol) y acetato de paladio (II) (50 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con EtOAc (30 ml). El filtrado se recogió y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente lineal de 100% hexanos a EtOAc al 10%/hexanos, dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente 765 mg (84%): EM (EN) 314,1 (M+1)<sup>+</sup>.

Preparación 273-terc-Butil-1*H*-indol

25



30 Se añadió ácido trifluoroacético (TFA; 1,0 ml, 1,5 g, 13 mmol, 1,6 equiv.) a una solución de indol (1,00 g, 8,54 mmol, 1 equiv.) y alcohol terc-butílico (1,0 ml, 0,78 g, 10 mmol, 1,2 equiv.) en 1,2-dicloroetano anhídrico (40 ml). La solución incolora lentamente se vuelve parda mientras se calienta a reflujo. Después de 1 h a reflujo, se añade más TFA (2 ml) y alcohol terc-butílico (2 ml). Después de 16 h a reflujo, la solución de reacción se evapora rotatoriamente (80°C) dando un sólido de color pardo oscuro. Este material se transfirió a una columna de gel de sílice (235 mm x 35 mm dia.) y se eluyó (0-EtOAc al 10%/hex) el 3-terc-butil-1*H*-indol deseado que co-eluye con un derivado de trifluoroacetato de sí mismo (3:1) produciendo 284 mg de un aceite pardo. Este material se eluyó con (EtOAc al 10%/hex) de nuevo a través de una columna de gel de sílice (125 mm x 25 mm dia.) produciendo 124 mg (8,4%) de 3-terc-butil-1*H*-indol puro en forma de un sólido cristalino de color naranja claro. EM (m/z): 173.

Preparación 2840 1-Bromo-1-metil-ciclopentano

Se agitó 1-metilciclopentanol (1,12 g, 11,2 mmol, 1 equiv.) vigorosamente con HBr ac. (48%; 5,0 ml, 7,4 g [0,48] =

3,6 g HBr, 44 mmol, 4,0 equiv.) durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con hexanos (5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$  anhídrico) y se evaporaron rotatoriamente ( $35^\circ\text{C}$ ; algo del producto se destila) produciendo 657 mg (36,0%) de 1-bromo-1-metil-ciclopentano en forma de un líquido de color verde claro.

5 Preparación 29

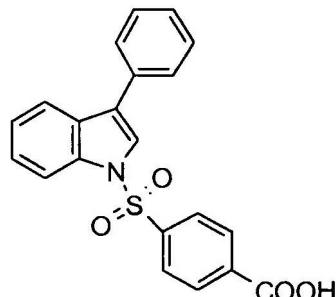
3-(1-Metil-ciclopentil)-1*H*-indol



10 Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (890  $\mu\text{l}$ , 660 mg, 5,1 mmol, 2,2 equiv.) a una mezcla de indol (410 mg, 3,5 mmol, 2,0 equiv.), yoduro de tetrabutilamonio (860 mg, 2,3 mmol, 1,0 equiv.), y triflato de cinc (1000 mg, 2,8 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno anhídrico (10 ml). Después de agitar 15 min, se añadió 1-bromo-1-metil-ciclopentano (380 mg, 2,3 mmol, 1 equiv.). Después de 15 h, la mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. saturado (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$  anhídrico) y se evaporaron rotatoriamente ( $40^\circ\text{C}$ ) dando 440 mg de material en forma de un aceite de color amarillo claro. Este material se transfirió a una columna de gel de sílice (125 mm x 25 mm dia.) y se eluyó ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 5-20% /hex). Gran parte del producto deseado co-eluyó con el material de partida indol. Este material se transfirió a una columna de gel de sílice (80 mm x 20 mm dia.) y se eluyó ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 0-15% /hex) produciendo 99 mg (21%) de 3-(1-metil-ciclopentil)-1*H*-indol puro en forma de un aceite incoloro. EM (m/z): 199.

15 Preparación 34

Ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico



20 A un matraz de 3 bocas, de 2 l, equipado con condensador de refluxo, termómetro y entrada de nitrógeno, se le añadió éster metílico del ácido 4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzoico (0,1 mol, 44,1 g), ácido fenilbórico (0,12 mol, 22,35 g), 1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno dicloropaladio (0,0025 mol, 2,04 g), carbonato sódico 2 M (140 ml) y 0,5 l de THF. La mezcla se calentó a refluxo en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El THF se retiró al vacío, y se añadió MTBE (500 ml) y agua DI (200 ml) al residuo. La solución se filtró a través de una capa de Celite, y se lavó con MTBE (500 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío dando un sólido pardo. El sólido se disolvió en THF (250 ml). A esta solución se le añadió NaOH 5 N (35 ml) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se inactivó con agua DI (250 ml) y MTBE (250 ml). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se volvió a extraer con agua DI (250 ml). Las fases acuosas se combinaron y se lavaron con MTBE (500 ml). La fase acuosa se agitó a temperatura ambiente y ajustar el pH a 1 con HCl concentrado. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se lavó con agua DI (500 ml). El sólido gris blanquecino se secó en un horno de vacío a  $65^\circ\text{C}$  durante 16 horas para obtener 25,44 g. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO) 8,2 (d, 2 H), 8,1 (m, 3 H), 7,9 (d, 1 H), 7,7 (d, 2 H), 7,4 (m, 5 H). EM (EN-) = 376,2 (M-1). Anál. Calculado Para  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ : C 66,8308; H 4,0060; N 3,7112; encontrado C 66,54; H 4,07; N 3,20.

25

30

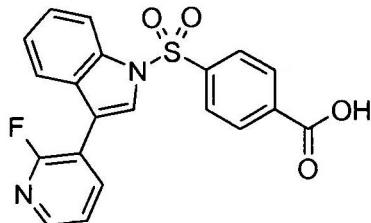
35

40

45

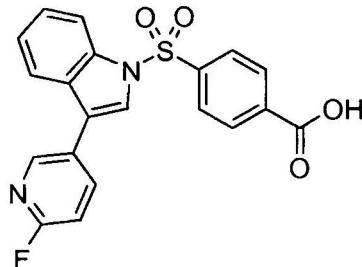
Preparación 37

Ácido 4-[3-(2-fluoro-piridin-3-il)-indol-1-sulfonil]-benzoico



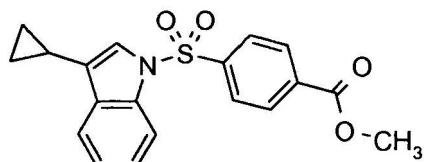
5

Se calentó a reflujo una mezcla de éster metílico del ácido 4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzoico (1,33 g, 3,01 mmol, 1 equiv.), ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (Frontier Scientific®; 0,47 g, 3,3 mmol, 1,1 equiv.), carbonato sódico (2 M en H<sub>2</sub>O; 3,0 ml, 6,0 mmol, 2,0 equiv.), y [complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (62 mg, 0,080 mmol, 0,025 equiv.) en THF (15 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h (la mezcla de reacción se volvió muy oscura al calentarse). La mezcla de reacción se evaporó rotatoriamente. El residuo resultante se disolvió en Et<sub>2</sub>O (15 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (5 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con Et<sub>2</sub>O (5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico), y se evaporaron rotatoriamente (40°C) dando el éster metílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-piridin-3-yl)-indol-1-sulfonil]-benzoico bruto en forma de una espuma de color pardo. Este material se disolvió en THF (10 ml) y se añadió NaOH ac. 5 M (2 ml). Después de 18 h, se añadió H<sub>2</sub>O (25 ml) y Et<sub>2</sub>O (25 ml). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se extrajo con H<sub>2</sub>O (25 ml). Las fases acuosas se combinaron y se lavó con Et<sub>2</sub>O (25 ml). Esta fase acuosa se acidificó con HCl ac. 1 M (8 ml) a pH 5 provocando mucha precipitación. Esta mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (1 x 50 ml, 2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico) y se evaporaron rotatoriamente (40°C) produciendo 673 mg (56,3%) de ácido 4-[3-(2-fluoro-piridin-3-yl)-indol-1-sulfonil]-benzoico en forma de un polvo pardo. EM (m/e): 396,94 (M+1); 394,99 (M-1).

20 Preparación 38Ácido 4-[3-(6-fluoro-piridin-3-yl)-indol-1-sulfonil]-benzoico

25

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para ácido 4-[3-(2-fluoro-piridin-3-yl)-indol-1-sulfonil]-benzoico usando éster metílico del ácido 4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzoico (1,33 g, 3,01 mmol, 1 equiv.), ácido 2-fluoropiridin-5-borónico (Frontier Scientific®; 0,47 g, 3,3 mmol, 1,1 equiv.) dando 965 mg (80,8%) de un polvo de color pardo. EM (m/e): 396,94 (M+1); 394,98 (M-1).

Preparación 39Éster metílico del ácido 4-(3-ciclopropil-indol-1-sulfonil)-benzoico

35

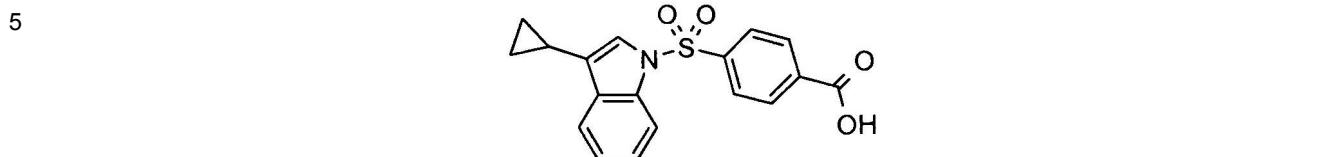
Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (3,0 ml, 3,0 mmol; 1,0 M en THF) a una solución de 3-ciclopropil-1-triisopropilsilanol-1H-indol (0,76 g, 2,4 mmol) en THF (15,0 ml). Se agitó a TA durante 15 min, se concentró hasta un aceite viscoso, y se re-disolvió en Et<sub>2</sub>O (50 ml). La solución orgánica se lavó con agua (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml). La solución orgánica se secó, se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente lineal de 100% hexanos a EtOAc al 30%/hexanos, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro que aún contiene fluoruro de triisopropilo como una impureza. El material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

40 45 Se añadió terc-butóxido potásico (280 mg, 2,49 mmol) a una solución del 3-ciclopropil-1H-indol anterior en DMF (10,0 ml). La solución se trató con éster metílico del ácido 4-clorosulfonil-benzoico (590 mg, 2,51 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La solución se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml). La solución orgánica se secó, se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un

gradiente lineal de 100% hexanos a EtOAc al 20%/hexanos, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (505 mg, 59%, 2 etapas). EM (EN) 355,9 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Preparación 40

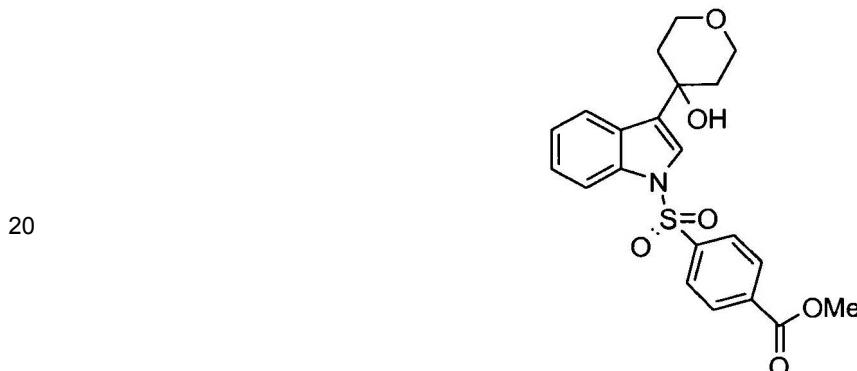
Ácido 4-(3-ciclopropil-indol-1-sulfonil)-benzoico



10 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (181 mg, 4,31 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-(3-ciclopropil-indol-1-sulfonil)-benzoico (505 mg, 1,42 mmol) en dioxano:agua 3:1 (6,0 ml). La mezcla se agitó a TA durante 4 h, se diluyó con agua (80 ml) y se añadió HCl 1 N hasta que la mezcla alcanza pH 2. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó durante una noche al vacío dando el compuesto del título (450 mg, 93%). EM (EN) 341,9 ( $M+1$ )<sup>+</sup>, 340,1 ( $M-1$ )<sup>-</sup>.

Preparación 41

15 Éster metílico del ácido 4-[3-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzoico

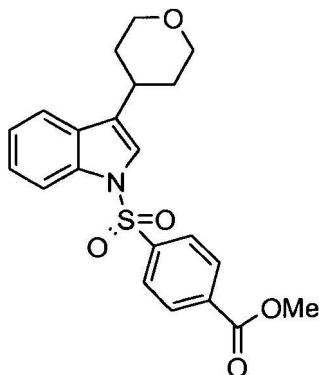


25 [Nota: todos los objetos de cristal se secaron en un horno a 120°C y se ensamblaron calientes antes de la reacción.]. Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 l, con un agitador superior, sonda de temperatura, línea de N<sub>2</sub>, y tabiques deflectores y se cargó con éster metílico del ácido 4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzoico (159,0 g, 0,360 mol). Se introdujo THF (1 l) mediante una cánula y la solución se agitó y se enfrió a -75°C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Un embudo de goteo se secó como antes y se montó en el matraz y se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio 2 M en éter dietílico (200 ml, 0,400 mol) al embudo de goteo mediante una cánula. Se añadió gota a gota la solución durante 0,5 h y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h. La mezcla se calentó a 0°C, se agitó 0,5 h más, se enfrió de vuelta a -10°C, y se trató con una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (43,0 g, 0,429 mol) en THF (100 ml) añadida mediante una cánula a un nuevo embudo de goteo secado previamente. Se añadió la cetona durante 0,5 h para mantener la temperatura interna por debajo de -10°C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h en el procedimiento. La mezcla se inactivó en atmósfera de N<sub>2</sub> mediante la adición de cloruro de amonio saturado acuoso (1 l), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Se concentró proporcionando un aceite oscuro y se disolvió en MTBE (1 l). La adición de 0,5 l de hexanos proporciona un sólido y permite que el sólido permanezca durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se volvió a lavar con MTBE/hexanos 2:1 (150 ml) dando un sólido castaño. El sólido se volvió a suspender en acetato de etilo (1 l), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró, se secó (20 mm de Hg, 50°C) y se encontró que era en gran medida el compuesto del título (49,2 g, 33%); RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,15 (m, 4 H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,81 (m, 2 H), 3,69 (m, 2 H), 2,06 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H); EM(ENI) m/z 398 (m+H, m - H<sub>2</sub>O). [Nota: el filtrado se concentró a partir de la resuspensión de acetato de etilo y el sólido resultante se filtró a partir de cloruro de metileno / hexanos/ éter etílico proporcionando un segundo cultivo de alcohol de buena calidad, 32 g. De esta manera, el rendimiento global es de 81,2 g, 54%. El filtrado inicial se concentró a partir de la cristalización de MTBE / hexanos hasta un aceite y la adición de cloruro de metileno / hexanos/ éter etílico proporcionando un sólido que consistía principalmente en el análogo de 3-protioindol correspondiente, 28 g].

Preparación 42

Éster metílico del ácido 4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzoico

5



10 A una solución de éster metílico del ácido 4-[3-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzoico (20,0 g, 48,19 mmol) en cloruro de metileno anhídrico (500 ml) a temperatura ambiente, se le añadió trietilsilano (20,0 ml, 125,19 mmol) y ácido trifluoroacético (61,5 ml, 798,2 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h, se concentró y se obtuvo el aceite y se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y bicarbonato sódico saturado (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y se volvió a lavar con acetato de etilo (400 ml). El filtrado se concentró a un volumen bajo, se añadieron hexanos, y el sólido se separó. El sólido se filtró y se dejó a un lado, 14 g. El filtrado se concentró a un volumen bajo y se añadió MTBE proporcionando un segundo cultivo de cristales, se filtró y se encontró idéntico por TLC (hexanos / acetato de etilo 3:2) al lote original, 2,8 g. Se combinaron los dos lotes y se secaron (20 mm Hg, 40°C) proporcionando un lote de compuesto del título de alta pureza para hidrólisis posterior (16,8 g, 87%); RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,10 (m, 4 H), 7,93 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,37 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 7,28 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,50 (t,  $J$  = 11,5 Hz, 2 H), 3,03 (m, 1 H), 1,86 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H); EM(ENI) m/z 400 (m+H).

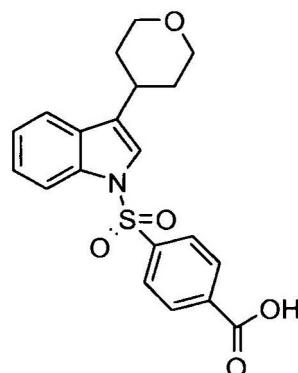
15

20

#### Preparación 43

##### Ácido 4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzoico

25



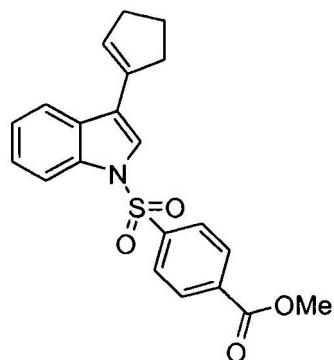
30

35 A una suspensión de éster metílico del ácido 4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzoico (16,7 g, 41,83 mmol) en metanol (200 ml) con agitación se le añadió THF (600 ml). La solución se trató con NaOH 5 N (23,5 ml, 2,8 equiv.) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se concentró casi hasta sequedad y se trató con HCl 1 N (125 ml), separándose un sólido. Se diluyó hasta un volumen total de 500 ml con agua, se filtró, se volvió a lavar con agua, y se secó (20 mm de Hg, 60°C) dando un sólido resultante que se encontró que era el compuesto del título puro (15,8 g, 98%); RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 13,57 (s, 1 H), 8,08 (m, 4 H), 7,93 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,37 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H), 7,27 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,47 (t,  $J$  = 12,0 Hz, 2 H), 3,03 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H); EM(ENI) m/z 384 (m-H).

#### Preparación 44

##### Éster metílico del ácido 4-(3-ciclopent-1-enil-indol-1-sulfonil)-benzoico

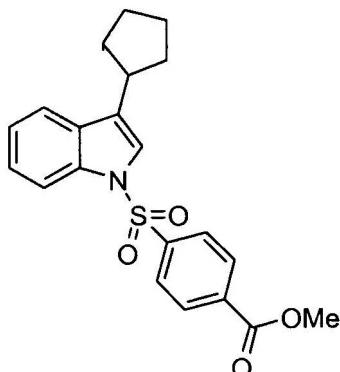
5



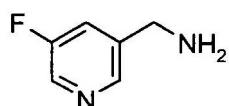
10 A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2 l, equipado con un agitador superior, línea de  $N_2$ , y sonda de temperatura se le añadió éster metílico del ácido 4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzoico (69,0 g, 0,156 mol) y DMF anhidra (700 ml). A la solución en agitación a temperatura ambiente se le añadió ciclopenteno (138,0 ml, 1,57 mol), acetato de paladio II (1,8 g, 8,0 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (43,5 g, 0,156 mol), y acetato potásico (46,0 g, 0,469 mol). La mezcla oscura resultante se calentó a 60-65°C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de celite, y se volvió a lavar con acetato de etilo (1 l). La solución se repartió con 2 X 1 l de salmuera, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se cromatógrafió de modo ultrarrápido sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10% en hexanos, aumentando gradualmente a acetato de etilo al 20% en hexanos) proporcionando el compuesto del título puro (48,3 g, 81%); EM(ENI) m/z 382 (m+H); RMN de  $^1H$  (DMSO-d<sub>6</sub>) revela que el material es realmente una mezcla de indoles de ciclopenteno 3-sustituidos olefínicos (aprox. 1:1, con H olefínicos a 5,8, 5,9, y 6,0 ppm que se integran a 1H cada uno), adecuados para la hidrogenación posterior.

20 Preparación 45Éster metílico del ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico

25



30 Se disolvió éster metílico del ácido 4-(3-ciclopent-1-enil-indol-1-sulfonil)-benzoico (2,2 g, 5,77 mmol) en etanol (25 ml) y acetato de etilo (25 ml) y se hidrogenó con paladio al 10% sobre carbono (300 mg) a 0,23 MPa (33 psi) durante 16 h. El catalizador se filtró sobre celite y se volvió a lavar con etanol / acetato de etilo 1:1 (50 ml). Se concentró dando un sólido oscuro y se disolvió en acetato de etilo / hexanos 1:1 (50 ml) y se hizo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice. El lecho corto se volvió a lavar con acetato de etilo / hexanos 1:1 (100 ml) y el filtrado se concentró hasta un aceite, que solidifica después de un periodo de reposo y se encontró que era el compuesto del título puro (2,0 g, 90%); RMN de  $^1H$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,10 (m, 4 H), 7,93 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H), 7,55 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,36 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 1 H), 7,28 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,16 (m, 1 H), 2,08 (m, 2 H), 1,62 (m, 6 H); EM(ENI) m/z 384 (m+H).

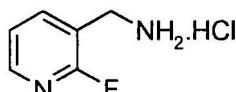
Preparación 4640 C-(5-Fluoro-piridin-3-il)-metilamina

45 A un frasco Parr se le añadió 2,6 dicloro-3-ciano-5-fluoropiridina (5 g, 26,18 mmol), etanol (50 ml), ácido clorhídrico concentrado (4,3 ml) y Pd al 10%-C (0,5 g). Se puso en un aparato de agitación Parr a 0,25 MPa (36 psig) de

hidrógeno durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato potásico (10,28 g, 104,72 mmol) y se continuó a 0,3 MPa (48 psig) de hidrógeno durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío hasta un residuo. Se añadió THF al residuo (100 ml). El sólido se filtró, y el filtrado se concentró al vacío dando (5-fluoro-piridin-3-il)-metil-amina en forma de un aceite transparente (6 g). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO): 8,6 (d, 2 H), 8,0 (d, 1 H), 4,2 (s, 2 H). EM (EN+)= 127,5.

5 Preparación 47

Clorhidrato de C-(2-fluoro-piridin-3-il)-metilamina



10 Se añadió HCl concentrado (0,46 ml) a una suspensión 2-fluoro-nicotinonitrilo (0,34 g, 2,8 mmol) y Pd al 5%/C (0,5 g) en metanol (10 ml) a TA. La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm. durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Se añadió éter al residuo, se burbujeó HCl a través de la suspensión, precipitado se filtró y se secó dando el compuesto del título (0,37 g, 82%). EM (EN) 127,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 8,65 (s a, 3 H), 8,24 (m, 1 H), 8,16 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 4,06 (m, 2 H).

15 Preparación 48

Clorhidrato de C-(2-fluoro-piridin-4-il)-metilamina



20 Siguiendo un procedimiento similar al de clorhidrato de C-(2-fluoro-piridin-3-il)-metilamina, usando 2-fluoroisonicotinonitrilo (0,65 g, 5,3 mmol), HCl concentrado (1,2 ml), y Pd al 5%/C (1,2 g) dando el compuesto del título (0,43 g, 50%). EM (EN) 127,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

Preparación 49

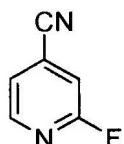
25 C-(4-Trifluorometil-piridin-3-il)-metilamina



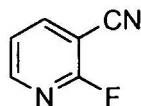
30 Se añadió níquel Raney (0,5 g) a una solución de 4-trifluorometil-nicotinonitrilo (1,0 g, 5,8 mmol) en etanol saturado con amoniaco (20,0 ml) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a 3,45 MPa (500 psi) durante 1 hora. La reacción se filtró, el filtrado se concentró, y el sólido obtenido se secó dando el compuesto del título (1,0 g, 98%). EM (EN) 177,0 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

Preparación 50

35 2-Fluoro-isonicotinonitrilo



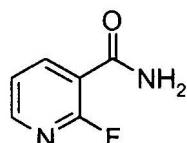
40 Se trató una solución de 2-cloro-4-cianopiridina (6,0 g, 43,5 mmol) y fluoruro potásico (7,56 g, 130,3 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) con bromuro de tetrabutilfosfonio (14,8 g, 43,7 mmol) y se calentó a 100°C durante 18 horas. Se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró dando el compuesto del título (2,3 g, 43%). EM (EN) 123,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (d, 1 H,  $J$  = 5,2 Hz), 7,45 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H).

Preparación 512-Fluoro-nicotinonitrilo

5

Se añadió trifenilfosfina unida a resina (4,0 g, 12,0 mmol) a una solución de 2-fluoro-nicotinamida (0,6 g, 4,3 mmol) en dicloroetano (20,0 ml) y tetracloruro de carbono (20,0 ml). Se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a TA, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. Se purificó en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 - 60% en hexanos dando el compuesto del título (0,34 g, 64%). EM (EN) 123,1 (M+1)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (m, 1 H), 8,09 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H).

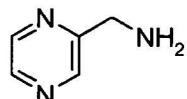
10

Preparación 522-Fluoro-nicotinamida

15

Se añadió cloruro de tionilo (40 ml) a ácido 2-fluoro-nicotínico (2,0 g, 14,3 mmol), se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a TA, y se concentró al vacío. Se añadió benceno (100 ml) al residuo y se burbujeó amoniaco gaseoso a la suspensión durante 3 horas. El matraz se tapó, a agitó durante 18 horas más, y se concentró. Se añadió agua al residuo y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, después se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío dando el compuesto del título (0,6 g, 30%). EM (EN) 141,1 (M+1)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, 1 H, J = 4,5), 8,17 (m, 1 H), 7,92 (s a, 1 H), 7,79 (s a, 1 H), 7,44 (m, 1 H).

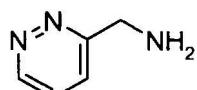
20

Preparación 53C-Pirazin-2-il-metilamina

25

En un frasco de Parr, se cargó pirazina-2-carbonitrilo (1 g) en etanol absoluto (10 ml). Se añadió Pd al 10%-C (p/p, 0,4 g) y se puso en un aparato de hidrogenación Parr a 0,34 MPa (50 psig) de hidrógeno, a temperatura ambiente, durante dieciséis horas. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El material se purificó en una columna SCX. El material básico bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

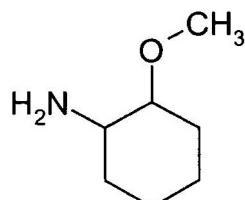
Preparación 54C-Piridazin-3-il-metilamina

35

Se hidrogenó piridazina-3-carbonitrilo usando H<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, MeOH, níquel Raney a 40°C y 0,41 MPa (60 psi). El material bruto se filtró para retirar el catalizador. Se disolvió en MeOH y se purificó sobre una columna SCX dando un material básico. El material bruto se usó en el acoplamiento de amida sin purificación adicional.

Preparación 552-Metoxi-ciclohexilamina

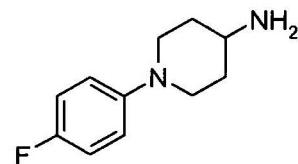
40



5 Se agitó una mezcla de o-anisidina (5,0 g, 41 mmol) y rodio sobre carbono (Rh al 5%; 5,0 g) en AcOH (65 ml) en atmósfera de H<sub>2</sub> (0,41 MPa (60 psig)) a 60°C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó rotatoriamente (75°C). Este material se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (100 ml) y se basificó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó rotatoriamente (40°C) produciendo 1,20 g de 2-metoxi-ciclohexilamina en forma de un aceite amarillo.

Preparación 56

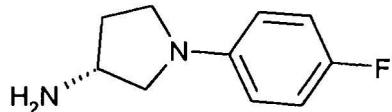
1-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-4-ilamina



15 Se agitó 4-bromo-fluorobenceno (0,300 g, 1,714 mmol), 4-Boc-amino-piperidina (0,411 g, 2,057 mmoles), terc-butóxido sódico (0,230 g, 2,4 mmol), tris(dibencilidenoaceton)dipaladio (0,249 g, 0,257 mmol), 2-(di-t-butilfosfinol-bifenol (0,1278 g, 0,4285 mmol) en tolueno hasta que se completó la reacción. La solución se diluyó con EtOAc y se filtró. El residuo se concentró y purificó mediante una columna cromatográfica con una mezcla de EtOAc y hexano. El material aislado se aisló en TFA y el disolvente se retiró. El residuo se diluyó con metanol en presencia de resina hidroxi hasta que el pH se hizo básico. El disolvente se decantó y se concentró produciendo 0,115 g de producto (rendimiento = 34,5%). Espectro de masas (m/e) 195,03(M<sup>+</sup>).

Preparación 57

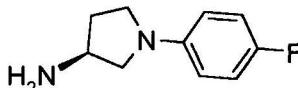
20 (R)-1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina



25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para la 1-(4-fluorofenil)-piperidin-4-ilamina anterior, usando (R)-2-ditercbutilfosfinobifenilo (0,108 g, 0,362 mmol) aislando 0,136 g de material sólido (Rendimiento = 52%) Espectro de masas (m/e): 181,0(M<sup>+</sup>).

Preparación 58

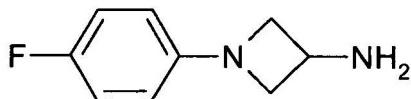
(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para la 1-(4-fluorofenil)-piperidin-4-ilamina anterior usando (S)-2-ditercbutilfosfinobifenilo (0,108 g, 0,362 mmol) aislando 0,090 g de material sólido (Rendimiento = 34%) Espectro de masas (m/e): 180,99 (M<sup>+</sup>).

35 Preparación 59

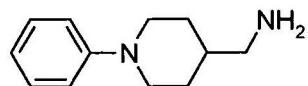
1-(4-Fluoro-fenil)-azetidin-3-il-amina



40 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para la 1-(4-fluorofenil)-piperidin-4-ilamina anterior usando éster terc-butílico del ácido azetidin-3-il-carbámico (0,270 g, 0,186 mmol) aislando 0,115 g de material sólido (Rendimiento = 47%) Espectro de masas (m/e): 168(M<sup>+</sup>).

Preparación 60

C-(1-Fenil-piperidin-4-il)-metilamina



Se preparó como en los procedimientos descritos en J. of Med. Chem. 1999 vol. 42 (nº 17) pág. 3342-3355.

5 Preparación 61

Éster terc-butilíco del ácido [1-(4-fluoro-fenil)-azetidin-3-ilmetil]-carbámico

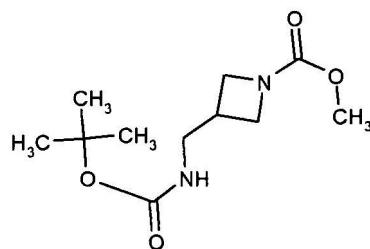


10

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para [3-[(4-fluorofenilamino)-metil]-azetidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona usando éster terc-butilíco del ácido azetidin-3-ilmetil-carbámico (215 mg, 1,15 mmol) aislando 137 mg (42,3%) de espuma de color amarillo claro. EM (m/e): 225,00 (M+1-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>).

15 Preparación 62

Éster metílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-azetidin-1-carboxílico



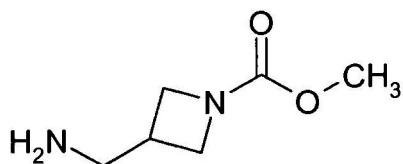
20

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para el éster metílico del ácido 3-[4-(3-fenilindol-1-sulfonil)-benzoilamino]-azetidin-1-carboxílico usando éster terc-butilíco del ácido azetidin-3-ilmetil-carbámico (Beta Pharma; 559 mg, 3,00 mmol, 1 equiv.) aislando 686 mg (93,6%) de aceite incoloro.

25

Preparación 63

Éster metílico del ácido 3-aminometil-azetidin-1-carboxílico



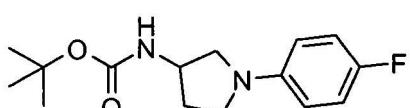
30

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para (3-aminometilazetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona usando éster metílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-azetidin-1-carboxílico (675 mg, 2,76 mmol) aislando 399 mg (100%) de un aceite de color amarillo claro. EM (m/e): 144,98 (M+1).

35

Preparación 64

Éster terc-butilíco del ácido [1-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico

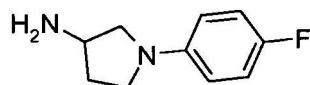


40

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para N-[1-(4-fluoro-fenil)-azetidin-3-il]-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida usando 3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina aislando 341 mg (60,7%) de un sólido cristalino de color amarillo claro. EM (m/e): 281,00 (M+1).

Preparación 65

5 1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina

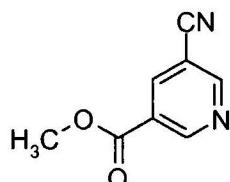


10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para (3-aminometilazetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona usando éster terc-butílico del ácido [1-(4-fluorofenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico (330 mg, 1,18 mmol) aislando 204 mg (95,1%) de un aceite amarillo. EM (m/e): 181,04 (M+1).

Preparación 66

Éster metílico del ácido 5-ciano-nicotínico

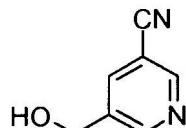
15



20 Se calentó a reflujo una solución de metil 5-bromonicotinato (2,16 g, 10,0 mmol, 1 equiv.) y cianuro de cobre (I) (1,79 g, 20,0 mmol, 2,0 equiv.) en DMF anhidr. (10 ml) durante 15 h. Después de dejar que se enfriara, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc (100 ml). Se forma un precipitado negro en el filtrado. El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O salada (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr.) y se evaporó rotatoriamente (40°C) dando 546 mg (33,7%) de producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Este material se transfirió a una columna de gel de sílice (80 mm x 20 mm dia.) y se eluyó (EtOAc al 20-35%/hex) produciendo 501 mg (30,9%) de éster metílico del ácido 5-ciano-nicotínico en forma de un sólido blanquecino. EM (m/e): 163,07 (M+1).

25 Preparación 67

5-Hidroximetil-nicotinonitrilo

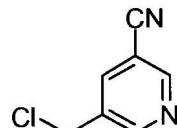


30 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF; 1,5 ml), 1,5 mmol, 0,5 equiv.) durante un periodo de 3 min a una solución de éster metílico del ácido 5-ciano-nicotínico (479 mg, 2,95 mmol, 1 equiv.) en THF anhidr. (15 ml) y se enfrió a -78°C. Después de 1 h a -78°C, la reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O (60 µl), NaOH ac. 5 M (60 µl), y más H<sub>2</sub>O (180 µl). La mezcla de reacción se filtró a través de papel. El filtrado se evaporó rotatoriamente (40°C) dando 369 mg de material en forma de un sólido amarillo. Este material se transfirió a una columna de gel de sílice (130 mm x 25 mm dia.) y se eluyó (MeOH al 2%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) produciendo 180 mg de una mezcla de éster, hemiacetal, y aldehído en forma de un sólido amarillo y 45 mg (11%) de 5-hidroximetil-nicotinonitrilo en forma de un sólido amarillo. EM (m/e): 163,07 (M+1).

Preparación 68

5-Clorometil-nicotinonitrilo

40



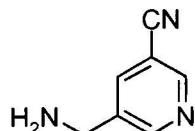
45 Se añadió cloruro de tionilo (1 ml) a una solución de 5-hidroximetil-nicotinonitrilo (45 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidr. (1 ml). Después de 20 min, la reacción se basificó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (12 ml). Esta mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub> anhidr.) y se evaporaron

rotatoriamente (40°C) produciendo 4,9 mg (9,6%) de 5-clorometil-nicotinonitrilo en forma de una película amarilla. EM (m/z): 152.

Preparación 69

5-Aminometil-nicotinonitrilo

5

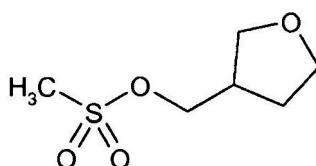


Se disolvió 5-clorometil-nicotinonitrilo (4,9 mg, 0,032 mmol) en NH<sub>3</sub> 2,0 M en MeOH (1 ml). Esta solución se transfirió a un tubo de presión. La solución de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. La solución de reacción se evaporó rotatoriamente (40°C) produciendo 5,1 mg de 5-aminometil-nicotinonitrilo bruto en forma de un aceite amarillo. EM (m/e): 134,00 (M+1).

Preparación 70

Tetrahidro-furan-3-ilmetil éster del ácido metanosulfónico

15

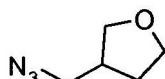


Se añadió trietilamina (6,0 ml, 4,4 g, 43 mmol, 2,1 equiv.) a una solución de tetrahidro-3-furanmetanol (2,0 ml, 2,1 g, 21 mmol, 1 equiv.) y anhídrido metanosulfónico (3,7 g, 21 mmol, 1,0 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidr. (100 ml). Después de agitar 20 h, la solución de reacción se lavó con HCl ac. 1 M (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidr.) y se evaporó rotatoriamente (40°C) produciendo 2,77 g (74,0%) de tetrahidro-furan-3-ilmetil éster del ácido metanosulfónico en forma de un líquido de color amarillo claro.

Preparación 71

3-Azidometil-tetrahidro-furano

25

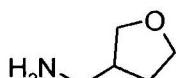


Se añadió azida sódica (1,5 g, 23 mmol, 1,5 equiv.) a una solución de tetrahidro-furan-3-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (2,76 g, 15,3 mmol, 1 equiv.) en DMF anhidr. (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr.), y se evaporaron rotatoriamente (40°C) produciendo 1,20 g (61,6%) de 3-azidometil-tetrahidro-furano en forma de un líquido casi incoloro.

Preparación 72

(Tetrahidro-furan-3-il)-metilamina

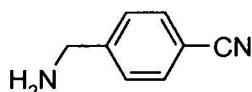
35



Se agitó una mezcla de 3-azidometil-tetrahidro-furan (1,19 g, 9,36 mmol, 1 equiv.) y paladio sobre carbono (10% Pd; 120 mg) en EtOH (20 ml) en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó rotatoriamente (40°C) produciendo 777 mg (82,1%) de (tetrahidro-furan-3-il)-metilamina bruta en forma de un líquido casi incoloro.

40 Preparación 73

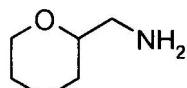
4-Aminometil-benzenonitrilo



5 Se agitó 4-bromometil-benzonitrilo (2,0 g, 0,010 mmoles) en un recipiente sellado en una solución de amoniaco 2 N en metanol a 80°C hasta que se completó. El disolvente se redujo en volumen. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N. La fase acuosa se basificó con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo en volumen aislando 0,223 g. Rendimiento = 16,8%. Espectro de masas (m/e): (M<sup>+</sup>).

#### Preparación 74

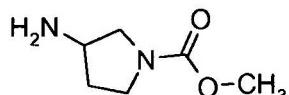
##### C-(Tetrahidro-piran-2-il)-metilamina



10 Se calentó 2-(bromometil)tetrahidropirano (2,0 g, 11,16 mmoles), azida sódica (1,088 g, 65,01 mmoles), y DMF a 50°C con agitación y hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se lavó con agua una vez. La fase acuosa se extrajo con éter. Las porciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujeron en volumen. El etanol residual se diluyó y se introdujo en paladio al 10% (0,500 g) sobre carbono en presencia de hidrógeno hasta que se completó la reacción. El paladio sobre carbono se retiró por filtración y se concentró aislando 0,723 g. Rendimiento = 56%.

#### Preparación 75

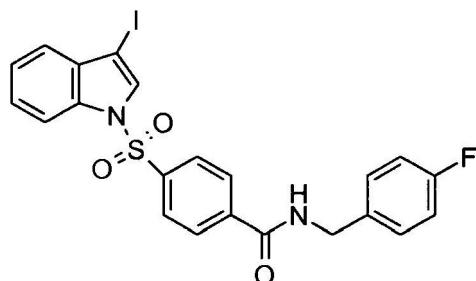
##### Éster metílico del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico



20 Se añadió cloroformiato de metilo (460  $\mu$ l, 560 mg, 6,0 mmol, 3,0 equiv.) a una solución de 3-(tert-butoxicarbonilamino)pirrolidina (TCI; 373 mg, 2,00 mmol, 1 equiv.) y trietilamina (1,1 ml, 800 mg, 7,9 mmol, 3,9 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídri (4 ml). Puede ocurrir un desprendimiento fuerte de gas, una ligera exotermia y precipitación. Despues de agitar 30 min, la mezcla de reacción se evaporó rotatoriamente (60°C). El material resultante se disolvió en MeOH para inactivar cualquier cloroformiato residual y la solución se evaporó rotatoriamente (60°C). Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a este material provocando desprendimiento de gas. La solución de reacción se evaporó rotatoriamente (40°C; formando un azeótropo 2x con MeOH). Dio como resultado un aceite amarillo y despues se disolvió en MeOH (30 ml) y se añadió resina en forma de hidróxido (Bio-Rad AG® 1-X8, malla 20-50; 9,3 g) a la base libre de la amina. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporo rotatoriamente (40°C; formó un azeótropo 2x con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) produciendo 914 mg (300%) de producto bruto en forma de una aceite de color pardo claro. El espectro de masas indica que el producto deseado está presente. Este aceite se absorbió en una columna SCX (20 g) activada con AcOH al 10%/MeOH. El MeOH se empujó a través de la columna para eluir cualquier material distinto de amina. El producto se eluyó con NH<sub>3</sub> 2,0 M en MeOH, produciendo 269 mg (93,2%) de éster metílico del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo.

#### Preparación 77

35 N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzamida

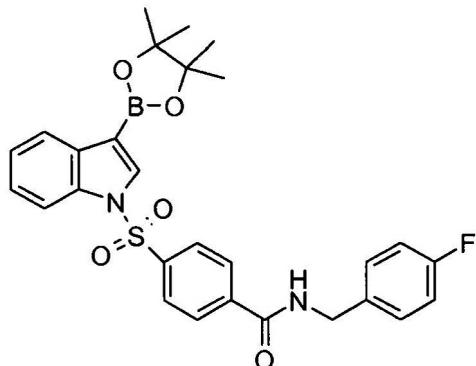


40 Se disolvió indol (2,93 g 0,025 mol) en 10 ml de DMF. La solución se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió t-butóxido potásico (3,08 g, 0,0275 mol) y 10 ml de DMF. Se agitó en un baño de hielo durante 22 minutos. Se añadió yodo (7,61 g, 0,03 mol) y se agitó en un baño de hielo durante 32 minutos. Se añadió la segunda adición de t-butóxido potásico (3,08 g, 0,0275 mol) y 10 ml de DMF. Se añadió el cloruro de sulfonilo apropiado, cloruro de 4-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-bencenosulfonilo, (9,01 g, 0,0275 mol) y 10 ml de DMF. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con 100 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 ml). La fase orgánica se lavó con metabisulfato sódico (10 g en 100 ml de agua), agua (3 X 200 ml) y salmuera saturada (1

X 200 ml). La fase orgánica se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20% en heptano para obtener 6,96 g (rendimiento = 52,2%) del producto deseado en forma de un sólido blanquecino: RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO): 9,2 (t, 1 H), 8,1 (m, 3 H), 8,0 (m, 3 H), 7,4 (m, 5 H), 7,1 (m, 2 H), 4,4 (d, 4 H). EM (EN-) = 532,91 (M-1).

Preparación 78

- 5 N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida



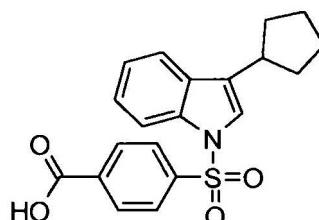
15 Se combinó N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzamida (19 g, 35,65 mmol), bis pinacolborano (10,86 g, 42,78 mmol), acetato potásico (10,49 g, 106,95 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  (2,92 g, 3,57 mmol) en DMF (125 ml). La mezcla se calentó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La mezcla se filtró a través de Celite. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 X 200 ml) y una solución saturada de salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta un aceite que cristalizó con éter (200 ml).

20 Se filtró el sólido blanco y se secó en un horno de vacío a 50°C durante una noche proporcionando (5,6 g) en forma de un sólido blanco. Pf 158-160°C; RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO): 9,2 (t, 1 H), 8,1 (m, 3 H), 8,0 (m, 3 H), 7,4 (m, 5 H), 7,1 (m, 2 H), 4,4 (d, 4 H), 1,3 (s, 12 H). EM (EN) = 533,4 (M-1).

Preparación 79

Ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico

25

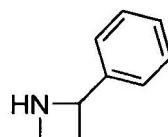


30 A una solución en agitación de éster metílico del ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico (2,0 g, 5,22 mmol) en THF (50 ml) y MeOH (25 ml), se le añadió NaOH 5 N (3 ml, 2,9 equiv.). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron dando una pasta. La pasta se trató con HCl 1 N (25 ml) y se obtuvo un sólido como resultado. Se diluyó adicionalmente con agua (50 ml). El sólido se filtró, se volvió a lavar con agua, y se secó (20 mm de Hg, 60°C) proporcionando el compuesto del título puro (1,63 g, 84%); RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (m, 4 H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 3,17 (m, 1 H), 2,08 (m, 2 H), 1,69 (m, 6 H); EM(ENI) m/z 368 (m-H).

Preparación 81

2-Fenil-azetidina

40



45 Se disolvió 4-fenil-azetidin-2-ona (1,0 g, 4,28 mmol) en THF anhídrico (20 ml) y se trató con solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio (8,57 ml, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente. Se agitó durante 15 h, se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se inactivó con 8,5 ml de NaOH 1,0 M, y después con 8,5 ml de H<sub>2</sub>O. La solución resultante se filtró a través

de celite con más EtOAc, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó produciendo un aceite de color blanco lechoso que solidifica después de un periodo de reposo. La 2-fenil-azetidina se usó sin purificación adicional.

Preparación 82

Éster metílico del ácido 4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzoico

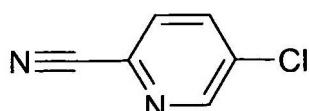
- 5
- 
- 10 Se suspendieron 250 g de ácido 4-sulfobenzoico en 750 ml de cloruro de tionilo. Se añadieron 0,5 ml de DMF, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Se añadieron 2 l de tolueno y el cloruro de tionilo se retiró azeotrópicamente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío dando un aceite que cristaliza después de un periodo de reposo. Se obtuvieron 222 g de cloruro de 4-clorosulfonil-benzoilo en forma de un sólido de bajo punto de fusión.
- 15 En un RBF de 22 l, se cargó cloruro de 4-clorosulfonil-benzoilo (990 g, 4,159 mol) en 8,3 l de THF y se enfrió a -78°C. En un embudo de adición se cargó trietilamina (588 ml, 4,159 mol), metanol (168 ml, 4,159 mol), DMAP (5 g, 0,041 mol) y 4 l de THF; esta solución se añadió gota a gota a la reacción, manteniendo la exotermia <-70°C durante 5 horas. Una vez completada la adición, la reacción se agitó en un baño frío durante una noche. La reacción se filtró y se enjuagó con 3 X 500 ml de THF. El filtrado se concentró al vacío dando un sólido amarillo. El sólido se disolvió en 7 l de EtOAc y 7 l de HCl 1 N. La fase orgánica se separó y se lavó con 5 l de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío dando un sólido blanco, éster metílico del ácido clorosulfonil-benzoico.

Rendimiento = 93,1% (906 g).

- 25 En un RBF de 22 l, se cargó indol (181 g, 1,545 mol) y 800 ml de DMF. Se enfrió a < 10°C en un baño de hielo-agua. Se añadió la primera adición de t-butóxido potásico (190,4 g, 1,70 mol). Se creó una exotermia a 18,5°C. Se enjuagó con 400 ml de DMF. Se agitó 30 minutos mientras se enfriaba de nuevo a <10°C. Se disolvió yodo (470,6 g) en 400 ml de DMF y se cargó al embudo de adición. Esta solución gota a gota se añadió a la reacción durante 30 minutos. La temperatura se mantuvo < 10°C. Se agitó a < 10°C durante 2,5 horas. Se añadió la segunda adición de t-butóxido potásico (190,4 g, 1,70 mol) y se enjuagó con 400 ml de DMF. Se agitó 30 minutos mientras se enfriaba a 10°C y se añadió éster metílico del ácido 4-clorosulfonil-benzoico todo de una vez. Se creó una exotermia a 28°C. Se enjuagó con 400 ml de DMF. Se enfrió a <10°C y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 6 l de agua DI a temperatura ambiente. Se creó una exotermia a 31°C y reacción se espesa con sólidos. Se añadieron 5 l de EtOAc y se agitó 15 min. Los sólidos se filtraron (que es el producto). Se obtuvieron 315,1 g de sólido blanco como el primer cultivo. El filtrado se separó del primer cultivo, y la fase acuosa se extrajo 2 X 3 l de EtOAc. Se combinaron todas las fases orgánicas y se lavaron 2 X 625 g de hidrogenosulfito sódico en 4 l agua DI y 2 X 3 l de agua DI y 1 X 3 l de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se enjuagaron con EtOAc. Las fases orgánicas se retiraron al vacío dando un sólido de color naranja-amarillo. El sólido se suspendió en 4 l de éter durante una noche dando un segundo cultivo de producto 240 g. Rendimiento total =81,4% (555,1 g). EM (EI) m/z 440,9 (M+H).

40 Preparación 83

5-Cloro-2-cianopiridina



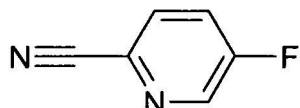
- 45 En un matraz de fondo redondo, de 3 bocas, de 22 l, equipado con un agitador superior, condensador de reflujo, y termómetro, se añadieron N,N'-dimetilacetamida (DMAC, 6 l), 2,5-dicloropiridina (347,0 g, 2,34 mol), cianuro de cinc (138,0 g, 1,17 mol), complejo de bis (difenilfosfino)dipaladio II y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (DPPF, 20,8 g, 0,02 mol), y cinc en polvo (1,6 g, 0,02 mol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 160°C. A medida que la temperatura alcanza los 160°C, puede obtenerse como resultado una exotermia (controlable) y la temperatura interna puede subir a 180-185°C. Se retiró el calor de la solución oscura y la mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción a granel se extrajo tomando 2 l de la solución oscura, diluyendo con salmuera (2 l), filtrando sobre celite, y añadiendo acetato de etilo (4 l). El procedimiento se repitió 3 veces para extraer todo el material, y las fases

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración cuidadosa a 25-30°C puede dar un líquido oscuro. (Nota: puede observarse volatilidad del producto a temperaturas más altas, por lo que la temperatura tras la concentración se mantiene baja en todas las etapas). Se agitó el líquido y se añadió agua (5 l), dando como resultado un sólido. Despues de 1 h, se filtró y se volvió a lavar con agua (2 l). La torta de filtrado se secó dando 215

5 g de producto bruto. El filtrado acuoso se extrajo con éter etílico (8 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró proporcionando 51 g de producto bruto. Se combinó con el lote de 215 g y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (biotage 150; eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos aumentando a acetato de etilo al 10% en hexanos) proporcionando un sólido blanco de compuesto del título puro (193 g, 59%); RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 2,7, 8,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

10 Preparación 84

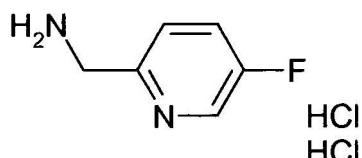
2-Ciano-5-fluoropiridina



15 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 l, equipado con un agitador superior, condensador de reflujo, termómetro, y línea de N<sub>2</sub>, se añadieron 5-cloro-2-cianopiridina (193,0 g, 1,39 mol) y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 2 l). La mezcla se calentó y se agitó a 210-220°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante una noche, y se filtró. La torta de filtrado se lavó con éter etílico (1 l). El filtrado se extrajo con agua (6 l) y éter etílico (3 X 5 l). Las fases orgánicas se combinaron y se volvieron a extraer con agua (8 l) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se concentró a 25-30°C dando un semi-sólido oleoso, 193 g. Se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5% en hexanos, aumentando gradualmente a acetato de etilo al 10% en hexanos) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. El sólido se disolvió en éter etílico, se filtró, y se añadieron hexanos. Se concentró a un volumen bajo proporcionando un cultivo primario de compuesto del título puro, 60 g. El procedimiento de cristalización se repitió en el filtrado proporcionando un segundo cultivo de compuesto del título de alta pureza, 24,0 g. (El filtrado final se concentró hasta un sólido blanco de producto de buena calidad, y se volvió a someter a cromatografía, en las mismas condiciones que antes, proporcionando 38,6 g más de material). Se obtuvo un rendimiento total de compuesto del título de 122,4 g, 72%; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H).

Preparación 85

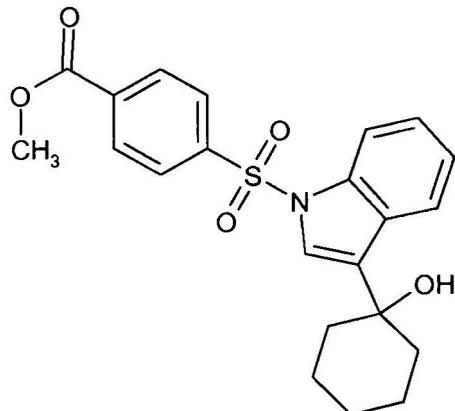
30 2-Aminometil-5-fluoropiridina (diclorhidrato)



35 Se combinó una mezcla de 2-ciano-5-fluoropiridina (63,2 g, 0,52 mol), 22,5 g de níquel Raney, y etanol (1,5 l) saturado con amoniaco y se hidrogenó a 3,45 MPa (500 p.s.i.) y 70°C durante 16 h. El líquido de color morado oscuro se cromatógrafió de manera ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amoniaco - 95 : 4,5 : 0,5) dando, después de la concentración a 25-30°C, un líquido amarillo de la base libre pura deseada, 25,0 g (44%); RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 2,10 (a, 2 H); EM(ENI) m/z 127(m+H). Se añadió a una solución de la base libre (20,0 g, 159,0 mmol) en 150 ml de 1,4-dioxano, HCl 4 N en dioxano (150 ml, 3,8 equiv.) y un sólido blanco se separa inmediatamente. El sólido se diluyó con éter etílico (300 ml) y se filtró. El producto se secó a 20 mm de Hg, 60°C, dando el compuesto diclorhidrato del título puro, 30,0 g (95%); RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,50 (s a, 3 H), 7,82 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,50 (a, 1 H), 4,18 (m, 2 H); EM(ENI) m/z 127 (m+H, base libre).

45 Preparación 91

Éster metílico del ácido 4-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-indol-1-sulfoni]benzoico

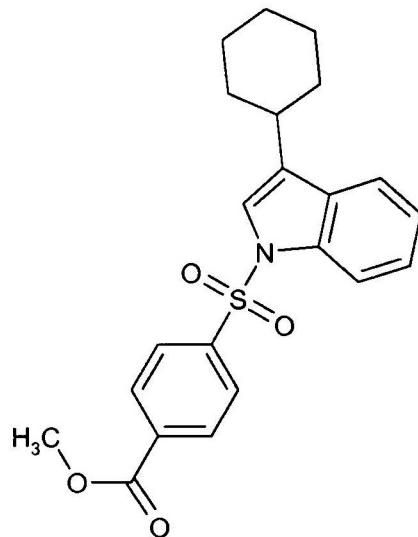


- 10 Mediante un embudo de adición se añadió lentamente, durante 0,5 horas la solución 2 M en EtOEt de bromuro de ciclopripil magnesio (2,16 g, 6,23 ml, 12,46 mmol, 1,1 equiv.) a la solución en THF (30 ml) a -78° C de éster metílico del ácido 4-(3-ido-indol-1-sulfonil)-benzoico (5 g, 11,33 mmol, 1,00 equiv.). Se agitó durante 2 horas y después se calentó a 0°C. Se agitó durante 0,5 horas. Se volvió a enfriar a -10°C, y después se añadió lentamente una solución en THF (3 ml) de ciclohexanona (1,298 g, 13,03 mmol, 1,15 equiv.). Se agitó durante 15 min y se calentó a temperatura ambiente. Se agitó durante 1,5 días. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado, la fase orgánica se retiró en un rotavapor, y se añadió EtOAc a la mezcla bruta. El producto se extrajo en la fase orgánica, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró en un rotavapor dando el producto bruto en forma de un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando éster metílico del ácido 4-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-indol-1-sulfonil]-benzoico (948 mg, rendimiento del 20%).
- 15

Preparación 92

- 20 Éster metílico del ácido 4-(3-ciclohexil-indol-1-sulfonil)-benzoico

25



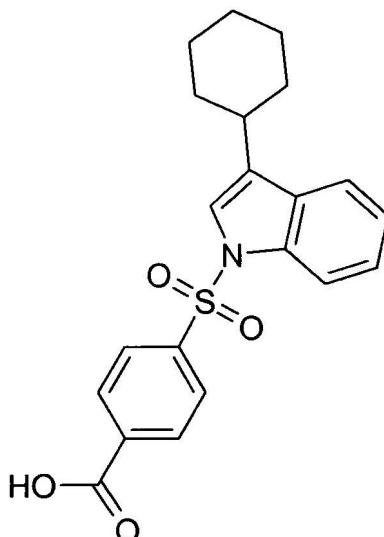
30

- 35 En atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió trietilsilano (676 mg, .929 ml, 5,82 mmol, 2,6 equiv.) seguido de ácido trifluoroacético (4,08 g, 2,7 ml, 35,79 mmol, 16,0 equiv.) a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) de éster metílico del ácido 4-[3-(1-hidroxi-ciclohexil)-indol-1-sulfonil]-benzoico (925 mg, 2,24 mmol, 1 equiv.). Se agitó durante 1,5 horas y después los volátiles se retiraron en un rotavapor. Se añadió EtOAc a la mezcla bruta y se trató con bicarbonato sódico acuoso sat.. El producto se extrajo en la fase orgánica, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró en un rotavapor dando el producto bruto en forma de un aceite rosa. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando éster metílico del ácido 4-(3-ciclohexil-indol-1-sulfonil)-benzoico (775 mg, rendimiento del 87%) en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (m/e): 397,99 (MH<sup>+</sup>).

40 Preparación 93

Ácido 4-(3-ciclohexil-indol-1-sulfonil)-benzoico

5



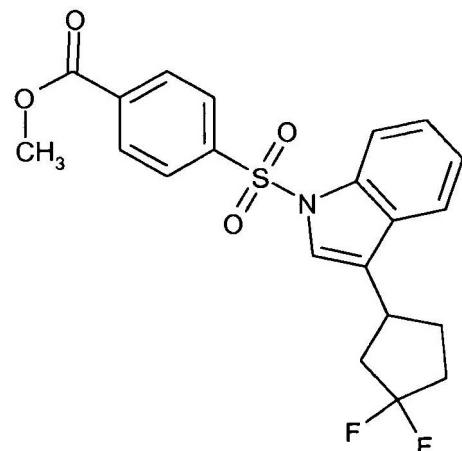
10

Se añadió hidróxido sódico (1,17 ml, 3 equiv.) a una solución de éster metílico del ácido 4-(3-ciclohexil-indol-1-sulfonil)-benzoico (775 mg, 1,95 mmol, 1 equiv.) disuelto en una mezcla de 10 ml de THF y 5 ml de MeOH. Se agitó durante 1,5 horas. El disolvente se retiró en un rotavapor y se añadió HCl 1 N. Se disolvió el sólido se produce en 15 solución de EtOAc. El producto se extrajo en la fase orgánica, la fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró en un rotavapor dando ácido 4-(3-ciclohexil-indol-1-sulfonil)-benzoico (646 mg, rendimiento del 86%) en forma de un sólido blanco.

Preparación 94

Éster metílico del ácido 4-[3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzoico

20



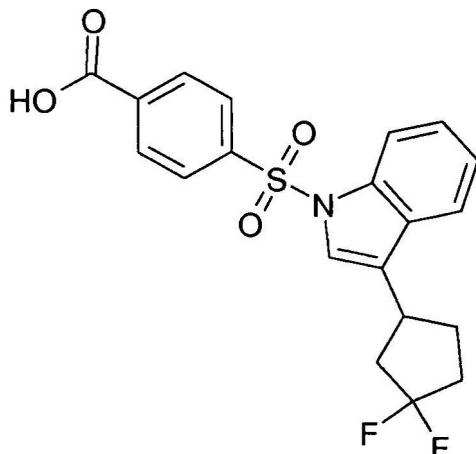
25

Se añadió terc-butóxido potásico (368 mg, 3,28 mmol, 1,1 equiv.) a 3 ml de solución en dioxano de 3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-1*H*-indol (660 mg, 2,98 mmol, 1,0 equiv.) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se agitó la solución durante 5 minutos. Se añadió éster metílico del ácido 4-clorosulfonil-benzoico (117 mg, 0,497 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se separó del disolvente y se purificó por cromatografía en gel de sílice dando éster metílico del ácido 4-[3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzoico (466 mg, rendimiento del 37%).

30

Preparación 95

Ácido 4-[3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzoico



- 10 Se añadió hidróxido sódico acuoso (5 N, 0,72 ml, 3 equiv.) a una solución de éster metílico del ácido 4-[3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzoico (500 mg, 1,20 m ml, 1 equiv.) en 5 ml de THF, 2,5 ml de MeOH. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró en un rotavapor y se añadió HCl 1 N y EtOAc. Los productos se trajeron en la fase orgánica, la fase orgánica se separó, y después la fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>. El agente de secado se retiró por filtrado, y la fase orgánica se retiró en un rotavapor dando ácido 4-[3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzoico (450 mg, rendimiento del 92%) que se usó sin purificación adicional.

Preparación 96

3-Piperidin-1-il-1-triisopropylsilyl-1H-indol



- 25 Se disolvió piperidina (1,28 ml, 12,9 mmol) en THF (10 ml) y se trató con bis(trimetilsilil)-amiduro de litio (1,0 M en THF, 11,2 ml, 11,2 mmol). A la solución anterior se le añadió 3-bromo-1-triisopropylsilyl-1H-indol (TCI-US, 3,04 g, 8,62 mmol), (2'-diciclohexilfosfano-bifenil-2-il)-dimetil-amina (88 mg, 0,22 mmol), y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> (225 mg, 0,22 mmol). La solución roja se calentó a 70°C durante 4 h, después se enfrió a TA y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente lineal de 100%hexanos a EtOAc al 40%/hexanos, dando el compuesto del título (837 mg, 27%). EM (EN<sup>+</sup>) 357,2 (M+1)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 (d, 1 H, J = 8,4), 7,41 (d, 1 H, J = 8,4), 7,07 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 3,03 (m, 4 H), 1,79 (m, 4 H), 1,65 (septuplete, 3 H, J = 7,7), 1,58 (m, 2 H), 1,12 (d, 18 H, J = 7,1).

Preparación 97

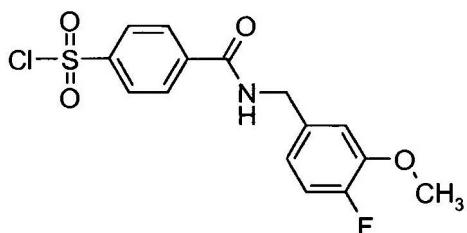
3-Piperidin-1-il-1H-indol



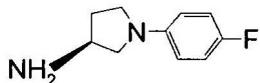
- 40 Se añadió nBu<sub>4</sub>NF (1,0 M en THF, 3,2 ml, 3,2 mmol) a una solución de 3-piperidin-1-il-1-triisopropylsilyl-1H-indol (835 mg, 2,34 mmol) en THF (10 ml). La solución roja se agitó a TA durante 1 h, después se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml). La solución orgánica se secó, se filtró, y se concentró, después el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente lineal de 100% hexanos a EtOAc al 40%/hexanos. Se obtuvo el compuesto del título (347 mg, 74%) en forma de un sólido gris. EM (EN<sup>+</sup>) 201,1 (M+1)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (d, 1 H, J = 8,1), 7,59 (s a, 1 H), 7,29 (d, 1 H, J = 8,4), 7,16 (t, 1 H, J = 7,5), 7,06 (t, 1 H, J = 7,9), 6,70 (s, 1 H), 3,03 (m, 4 H), 1,80 (m, 4 H), 1,59 (m, 2 H).

Preparación 984-Fluoro-3-metoxi-bencilamina

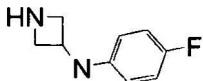
Se añadió 4-fluoro-3-metoxi-benzonitrilo (2 g, 0,01 mol), paladio al 10% sobre carbono (0,400 g) y ácido acético glacial (120 ml) a un recipiente a presión. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, el recipiente de reacción se purgó con hidrógeno, la mezcla de reacción se presurizó con hidrógeno (415 kPa), el recipiente se selló, y la reacción se agitó. Despues 8 horas la agitación se detuvo, se purgó el exceso de hidrógeno del recipiente y el recipiente se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró para retirar el paladio al 5% sobre carbono y el filtrado se devolvió para el aislamiento del producto. La solución bruta se concentró, se re-disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) y se lavó con NaOH 5 N (35 ml). Las fases orgánica y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  adicional (20 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron dando el material bruto 2,08 g (100%). El compuesto del título como el producto principal ( $R_f = 0,12$ , MeOH al 10%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) se usa sin purificación adicional. EM(EN+) 156,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,01 (dd, 1 H,  $J = 8,2, 11,4$ ), 6,95 (dd, 1 H,  $J = 2,1, 8,4$ ), 6,80 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 1,54 (s a, 2 H).

Preparación 99Cloruro de 4-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoyl)-bencenosulfonilo

Se disolvió cloruro de 4-clorosulfonil-benzoílo (3,18 g, 13,3 mmol) en THF (25 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió lentamente una solución pre-mezclada de 4-fluoro-3-metoxibencil-amina (1,91 g, 12,3 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,64 ml, 11,8 mmol), y DMAP (150 mg, 1,23 mmol) en THF (25 ml) a la solución enfriada anterior durante 1 h. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h, después se calentó a TA y se agitó durante 4 h. Todos los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con THF (5 ml). El filtrado se concentró y el material bruto se re-disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó con HCl 1 N (30 ml). Las fases orgánicas y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (30 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente lineal de 100% hexanos a EtOAc al 40%/hexanos) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,36 g, 28%). EM (EN-) 356,1 ( $M-1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,11 (d, 2 H,  $J = 8,3$ ), 8,00 (d, 2 H,  $J = 8,8$ ), 7,05 (dd, 1 H,  $J = 8,2, 11,1$ ), 6,96 (dd, 1 H,  $J = 1,9, 8,0$ ), 6,86 (m, 1 H), 6,44 (s a, 1 H), 4,61 (d, 2 H,  $J = 5,7$ ), 3,88 (s, 3 H).

Preparación 104(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina

40 Se combinó éster terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (1,741 mmol) 1-bromo-4-fluorobenceno (1,45 mmol), Pd<sub>2</sub>dba (0,217 mmol), NaOtBu (2,03 mmol), 2-di-t-butylfosfinolbifenilo (0,362 mmol) en 30 ml de tolueno y se agitó a 80°C. La solución se diluyó con acetato de etilo y se filtró. La solución se concentró. El residuo se purificó por columna cromatográfica con una mezcla de acetato de etilo y hexanos y se añadió una mezcla de metanol y ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 h a 0°C. La reacción se concentró y se disolvió en metanol en presencia de resina hidroxi hasta un pH de 10. La solución se filtró y se concentró aislando 0,136 g del compuesto del título. Rendimiento = 52 EM EN- = 182,0.

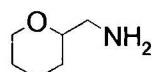
Preparación 105Azetidin-3-il-(4-fluoro-fenil)-amina

Usando a procedimiento similar al de 1-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina dando 0,053 g (rendimiento = 21%) del compuesto del título. EM EN no observado.

Preparación 106

C-(Tetrahidro-piran-2-il)-metilamina

5

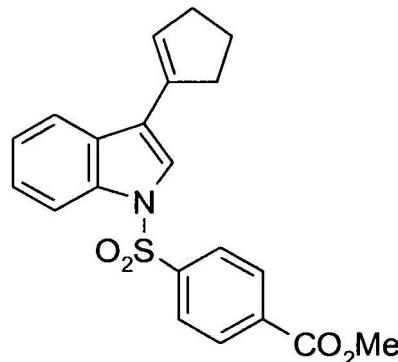


Se combinó C-(Tetrahidro-piran-2-il)-metilamina con azida sódica y se calentó a 50°C durante 15 hrs en 30 ml de DMF. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se trató con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se disolvió en 30 ml de etanol con paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno gas hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se filtró. El disolvente se concentró para producir 1,32 g del compuesto del título (rendimiento = 54,9%) EM EN+115,95.

Preparación 107

Éster metílico del ácido 4-(3-ciclopent-1-enil-indol-1-sulfonil)-benzoico

15



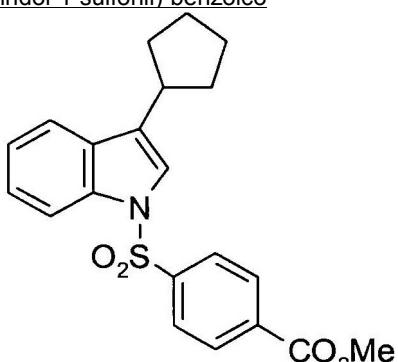
20

En un RBF de 12 l, se cargó éster metílico del ácido 4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzoico (620 g, 1,406 ml), ciclopenteno (958 g, 14,06 mol), acetato potásico (414 g, 4,218 ml), cloruro de tetrabutilamonio (391 g, 1,406 ml), acetato de paladio (15,8 g, 0,0703 mol) y DMF (6,2 l). La mezcla se calentó a 60°C durante dieciséis horas, se enfrió y se filtró a través de Hyflo. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (5 l). Se añadió acetato de etilo adicional (4 l) y agua DI (12 l). Se agitó durante 30 minutos, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (6 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se enjuagó la torta con acetato de etilo (2 l). Los disolventes se retiraron al vacío dando 609 g de un aceite de color oscuro. El aceite se disolvió en cloruro de metileno (1 l) y se filtró a través de gel de sílice (6 kg). El lecho corto de sílice se lavó con MTBE (20 l) para eluir el producto. La fase de MTBE se concentró al vacío dando 535 g de un aceite (rendimiento = 99,8%) del compuesto del título.

Preparación 108

Éster metílico del ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico

35

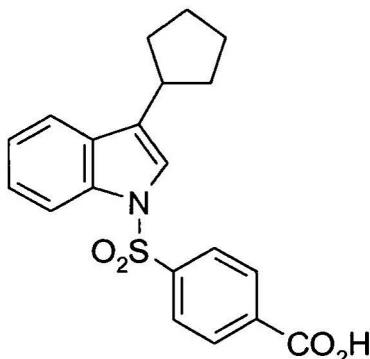


40

En un autoclave de 11,4 litros (3 galones), se cargó éster metílico del ácido 4-(3-ciclopent-1-enil-indol-1-sulfonil)-benzoico (475 g), acetato de etilo (2,5 l), etanol absoluto (2,5 l) y Pd al 10%-C (45 g, p/p) a 0,24 MPa (35 psi) de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. El producto bruto de reacción se filtró sobre Hyflo. El filtrado se concentró al vacío dando un sólido de color amarillo claro (465 g) del compuesto del título.

Preparación 109Ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico

5



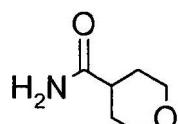
10

En un RBF de 12 l, se cargó éster metílico del ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico (465 g 1,213 mol) y THF (4,7 l). Se añadió NaOH 5 N (485 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El pH de la reacción se llevó a 1 con HCl c.. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se enjuagaron con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró al vacío dando un sólido blanquecino (401 g, rendimiento = 89,5%) del compuesto del título.

15

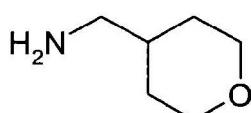
Preparación 110Amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

20



En un matraz de 5 l, se cargó metiltetrahidropiran-4-carboxilato (500 ml, 3,75 ml) e hidróxido de amonio concentrado (1,3 l) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se filtró y el sólido blanco se secó en un horno de vacío a 60°C durante una noche, obteniendo 36,33 g de sólido blanco del compuesto del título.

25

Preparación 111C-(Tetrahidro-piran-4-il)-metilamina

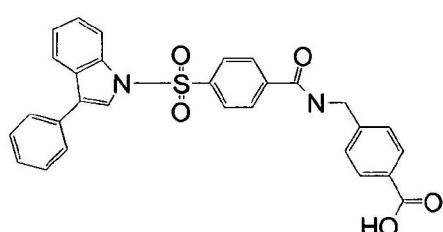
30

En un matraz de 2 l, se cargó amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (51 g, 0,395 mol) y THF(1,3 l) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió LAH (30 g, 0,791) en porciones. La reacción se agitó a 10°C durante 16 horas y se inactivó mediante la adición gota a gota de agua DI (30 ml), NaOH al 15% (30 ml), y agua DI (90 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Las sales se filtraron y el filtrado se concentró al vacío dando 36,79 g de aceite transparente del compuesto del título.

35

Preparación 112Ácido 4-[(4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoilamino)-metil]-benzoico

40

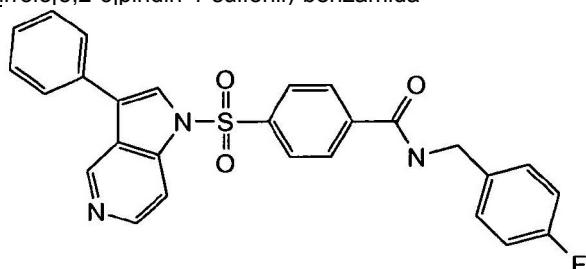


Se combinó ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico (1,324 mmol) con N-hidroxi-succinamida (NHS-1,457 mmoles), y EDC (1,324 mmoles) y se agitó en 20 ml de diclorometano durante 15 h. La reacción se condensó para producir un sólido. Se aislaron 0,613 g (rendimiento = 97,6%). Se hizo reaccionar 1,05 mmol de residuo con ácido 4-aminometil-benzoico (1,05 mmol) en 3 ml de diclorometano durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó y se lavó con HCl 1 N. El diclorometano se trató con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se aisló una mezcla de ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico y el compuesto del título 0,258 g (48%): EM EN+5,10-77 EM EN-509,21.

5

**Ejemplo de Referencia 1**N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-fenil-pirrolo[3,2-c]piridin-1-sulfonil)-benzamida

10



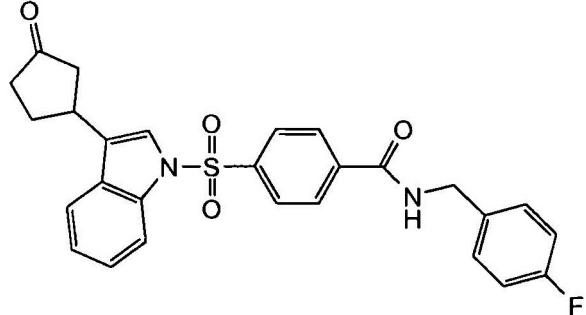
15

Se añadieron 5 ml de solución en THF de 3-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (500 mg, 2,57 mmol, 1 equiv.) a 4 ml de solución en THF de KotBu (303 mg, 2,70 mmol, 1,05 equiv.) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 10 minutos y después se añadieron 5 ml de solución en THF de cloruro de 4-(4-fluorobencilcarbamoyl)-bencenosulfonilo (844 mg, 2,57 mmol, 1 equiv.). La reacción se agitó durante 16 horas, el disolvente se retiró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-fenil-pirrolo[3,2-c]piridin-1-sulfonil)-benzamida (982 mg, rendimiento del 79%). Espectro de masas (m/e): 485,96 (MH<sup>+</sup>).

20

**Ejemplo 2**N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(3-oxo-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzamida

25



30

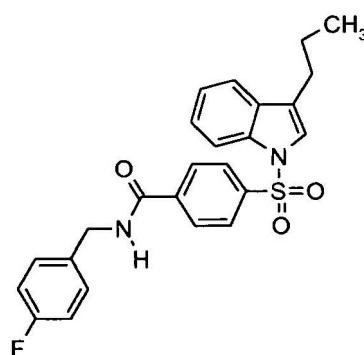
Se añadieron 3 ml de solución en DMF de 3-(1H-indol-3-il)-ciclopantanona (500 mg, 2,57 mmol, 1 equiv.) a 3 ml de solución en DMF de NaH (155 mg, 60% en peso, 3,86 mmol, 1,1 equiv.) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 15 minutos y después se añadieron 5 ml de solución en DMF de cloruro de 4-(4-fluorobencilcarbamoyl)-bencenosulfonilo (1,27 g, 3,86 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó durante 48 horas, el disolvente se retiró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando N-(4-fluoro-bencil)-4-[3-(3-oxo-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzamida (375 mg, rendimiento del 22%). Espectro de masas (m/e): 490,53 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 3**

35

N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-propil-indol-1-sulfonil)-benzamida

40



- Se añadió NaH al 60% en aceite mineral (.080 g, 2,0 mmol) a una solución agitada de 3-propil-indol (0,266 g, 1,67 mmol) en THF seco (25 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió cloruro de 4-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-bencenosulfonilo (0,547 g, 1,67 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla bifásica de EtOAc (150 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó en el cromatón usando una placa de 4 mm y eluyendo con un gradiente del sistema hexano-EtOAc dando 0,262 g (34%) de N-(4-fluoro-bencil)-4-[(3-propil-indol-1-sulfonil)-benzamida. Espectro de masas (m/e):(M+1) 451,1.
- 5 Las siguientes sulfonamidas en la Tabla 1 se prepararon usando procedimientos similar a los indicados en los ejemplos de referencia.
- 10 Las siguientes sulfonamidas en la Tabla 1 se prepararon usando procedimientos similar a los indicados en los ejemplos de referencia.

Tabla 1

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Espec. Masas (M+H) excepto cuando se indica	Ejemplos de Referencia
9	N-(4-Fluoro-bencil)-4-(indol-1-sulfonil)-benzamida		409,0	2
14	N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(2-metoxi-ciclohexil)-indol-1-sulfonil]-benzamida		521,05	2
26	N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-metil-indol-1-sulfonil)-benzamida		423,12	3
30	4-(3-Acetyl-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida		451,1	3

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Espec. (M+H) Masas excepto cuando se indica	Ejemplos de Referencia
34	4-[3-(1-Acetyl-piperidin-4-il)-indol-1-sulfonyl]-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida		534,03	2
35	N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-sulfonyl]-benzamida		534,94	2
36	N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(1-metil-piperidin-2-il)-indol-1-sulfonyl]-benzamida		505,97	2
37	N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(2-morfolin-4-il-acetil)-indol-1-sulfonyl]-benzamida		535,94	2

(continuación)

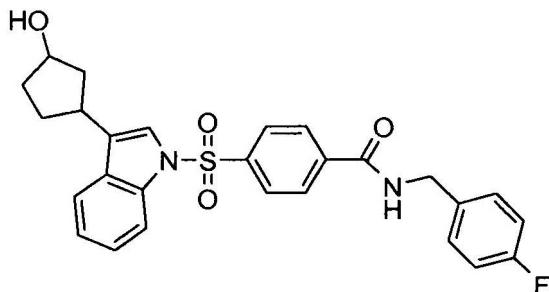
Nº Ej.	Nombre	Estructura	Espec. (M+H) Masas excepto cuando se indica	Ejemplos de Referencia
38	N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(2-tetrahidropiran-1-acetyl)-indol-1-sulfonil]-benzamida		506,9	2
39	N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida		505,98	2
40	N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(3,3-difluorociclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzamida		512,93	2
47	N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-morfolin-4-il-indol-1-sulfonil)-benzamida		494	2 dioxano como disolvente
48	N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida		507	2 dioxano como disolvente

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Espec. Masas (M+H) excepto cuando se indica	Ejemplos de Referencia
49	N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-piperidin-1-il-indol-1-sulfonil)-benzamida		492	2 dioxano como disolvente
50	4-(3-terc-Butil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluorobencil)-benzamida		464,97	1
51	N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(1-metil-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzamida		490,93	1

**Ejemplo 55**

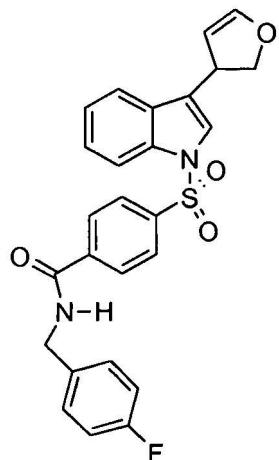
5

10 N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(3-hidroxi-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzamida

Se añadió borohidruro sódico (23 mg, 0,601 mmol) a una solución a 0°C de N-(4-fluorobencil)-4-[3-(3-oxo-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzamida (295 mg, 0,601 mmol) en MeOH (7 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente. Se agitó durante 18 horas. Se añadió una pequeña cantidad de agua para inactivar la reacción y después el MeOH se retiró en un rotavapor. Se añadió EtOAc y agua y el producto se extrajo en la fase orgánica. Se separó, y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La fase orgánica se condensó en un rotavapor y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando N-(4-fluoro-bencil)-4-[3-(3-hidroxi-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzamida (205 mg, rendimiento del 69%) en forma de un sólido naranja claro. Espectro de masas (m/e): 493,01 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 56**20 4-[3-(2,3-Dihidro-furan-3-il)-indol-1-sulfonil]-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida

5



10

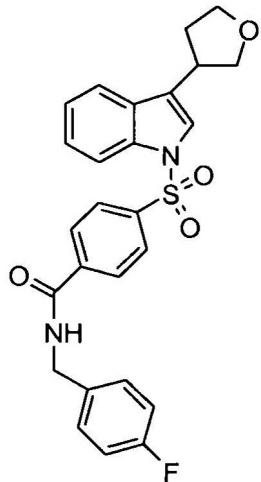
Se añadió 3,4-dihidrofurano (0,70 g, 0,76 ml, 0,01 mol) a N-(fluoro-bencil)-4-(3-yodoindol-1-sulfonil)-benzamida (0,534 g, 0,001 mol) seguido secuencialmente de Pd(Oac)<sub>2</sub> (0,024 g, 0,075 mmol), cloruro de tetra butil amonio (0,283 g, 0,0013 mol), y DMF (16,0 ml). Se añadió acetato sódico (0,246 g, 0,003 mol) y se agitó y la mezcla resultante se calentó a 50° C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla DMF-H<sub>2</sub>O. La fase de EtOAc se separó y se extrajo varias veces con H<sub>2</sub>O. Se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se cromatógrafió en el cromatón eluyendo con EtOAc-hexano (3:7) dando 0,040 g del compuesto del título en forma de una goma viscosa. Espectro de masas (m/e) (M+1) 477;(M-1) 475.

15

### Ejemplo 57

#### N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-tetrahydro-furan-3-il]-indol-1-sulfonil]-benzamida

20



25

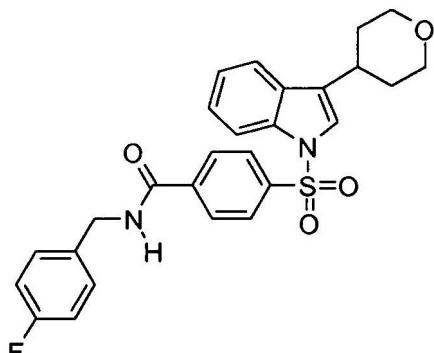
30 Se añadió 4-[3-(2,3-dihidro-furan-3-il)-indol-1-sulfonil]-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida (0,095 g, 0,10 mmol) a EtOH anhídrico (25 ml) y Pd al 5%/C 0,0029 g y se hidrogenó en un agitador PARR durante una noche a 0,41 MPa (60 libras por pulgada cuadrada). El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó dando 0,071 g de aceite. Se cromatógrafió en el ISCO usando un sistema de gradiente EtOAc-hexano (0-100%) dando un aceite viscoso que solidifica a un cristal, 0,050 g. Espectro de masas (m/e) (M+1) 479,1441; Encontrado (M+1) 479,1457.

35

### Ejemplo 61

#### N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(tetrahydro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida

5

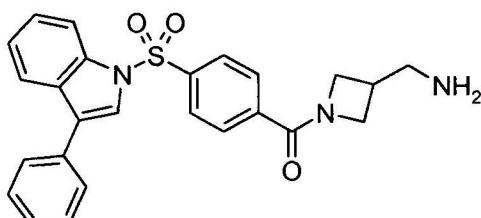


A un matraz de fondo redondo, 3 bocas, de 1 l, secado previamente durante una noche a 120°C, montado en caliente con un agitador superior, línea de N<sub>2</sub>, sonda de temperatura, y embudo de goteo, se le añadió ácido 4-(3-tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil)-benzoico (15,0 g, 38,94 mmol) y THF anhídrico (200 ml), la solución se agitó y se enfrió a 0°C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió N-metilmorfolina (4,3 ml, 39,09 mmol) de una vez mediante una jeringa, seguido de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT, 6,8 g, 38,80 mmol) en porciones en forma de un sólido. La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C y se trató con una solución de 4-fluorobencilamina (4,9 ml, 42,89 mmol) en THF anhídrico (50 ml) a través de un embudo de goteo durante 10 min. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 h, se enfrió de nuevo a 0°C, y se inactivó con HCl 1 N (150 ml). Se añadió acetato de etilo (150 ml) y las fases se separaron (se añadió una pequeña cantidad de salmuera para separar más eficazmente las fases). La fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró hasta un aceite. El aceite se disolvió en cloruro de metileno y se añadió a un cartucho ultrarrápido biotage 65M. Se eluyó con hexanos / acetato de etilo 3:1 seguido de hexanos / acetato de etilo 3:2 proporcionando aislamiento del producto principal en forma de una espuma. La espuma se trató con MTBE y se re-concentró a una pasta. Después de permanecer un rato a temperatura ambiente, ocurre la cristalización del material. Se recristalizó en acetato de etilo / hexanos proporcionando un sólido. Se volvió a suspender en MTBE (400 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h más. El sólido se filtró, se volvió a lavar con MTBE, se secó (20 mm de Hg, 55°C), dando el compuesto del título homogéneo (14,5 g, 76%); RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,10 (m, 2 H), 7,98 (m, 3 H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,32 (m, 5 H), 7,12 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,96 (m, 2 H), 3,50 (t, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,02 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 1,71 (m, 2 H); EM(ENI) m/z 493 (m+H); CL/EM, 100% DAD.

### Ejemplo 63

#### (3-Aminometil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona

30



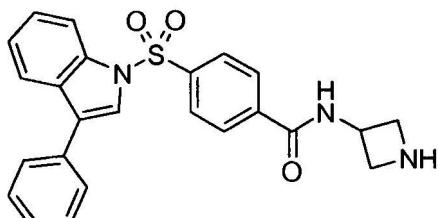
Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a éster terc-butílico del ácido [1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-azetidin-3-ilmetil]-carbámico (853 mg, 1,56 mmol) provocando mucho desprendimiento de gas. La solución de reacción se evaporó rotatoriamente (40°C; formando un azeótropo 2x con MeOH). El aceite amarillo resultado se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió resina hidróxido (Bio-Rad AG® 1-X8, malla 20-50; 5 g) a la base libre de la amina. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó rotatoriamente (40°C; formó un azeótropo 3x con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) produciendo 664 mg (95,3%) de (3-aminometil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona en forma de una espuma blanquecina. EM (m/e): 446,02 (M+1).

40

### Ejemplo 64

#### N-Azetidin-3-il-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida

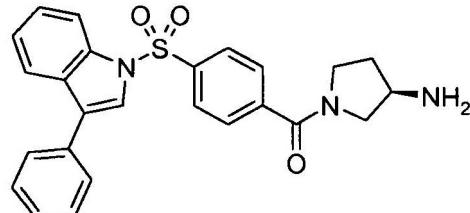
45



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para (3-aminometil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona usando éster terc-butílico del ácido 3-[4-(3-fenilindol-1-sulfonil)-benzoilamino]-azetidin-1-carboxílico (792 mg, 1,49 mmol) dando 568 mg (88,4%) de una espuma blanquecina. EM (m/e): 431,92 (M+1); 430,03 (M-1).

5 **Ejemplo 65**

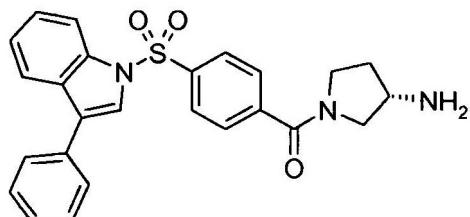
((R)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para (3-aminometil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona usando éster terc-butílico del ácido [(R)-1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-carbámico (655 mg, 1,20 mmol) dando 474 mg (88,6%) de espuma blanca. EM (m/e): 445,95 (M+1).

15 **Ejemplo 66**

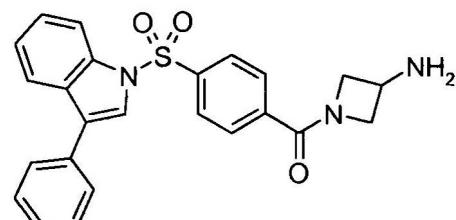
((S)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para (3-aminometil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona usando éster terc-butílico del ácido [(S)-1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-carbámico (903 mg, 1,65 mmol) dando 674 mg (91,4%) de espuma blanca. EM (m/e): 445,95 (M+1).

25 **Ejemplo 67**

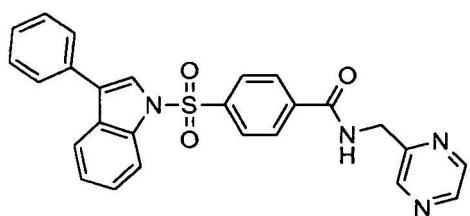
(3-Amino-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para (3-aminometil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona usando éster terc-butílico del ácido [1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-azetidin-3-il]-carbámico (325 mg, 0,611 mmol) dando 239 mg (90,6%) de espuma blanca. EM (m/e): 431,97 (M+1).

35 **Ejemplo 70**

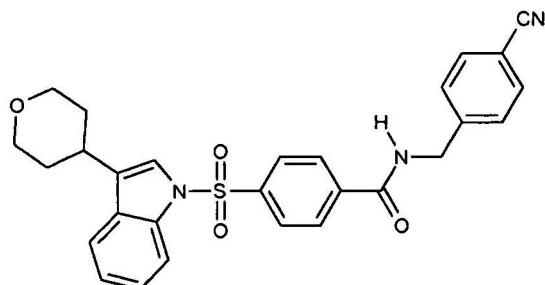
4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-N-pirazin-2-ilmetil-benzamida



5 Se añadieron 10 ml de DMF seca a un matraz, en atmósfera de N<sub>2</sub>, que contenía ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico (500 mg, 1,33 mmol, 1,0 equiv.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (279 mg, 1,46 mmol, 1,1 equiv.), dimetil-piridin-4-ilamina (16 mg, 132 mmol, .1 equiv.), y C-pirazin-2-il-metilamina (217 mg, 1,99 mmol, 1,5 equiv.). Se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró en un rotavapor y se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-N-pirazin-2-ilmetil-benzamida (127 mg, rendimiento del 20%). Espectro de masas (m/e): 468,95 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 71**

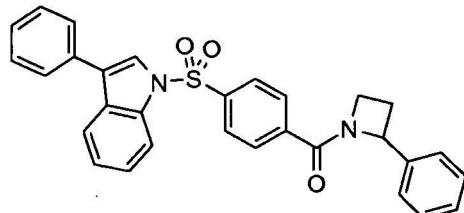
N-(4-Ciano-bencil)-4-[3-tetrahidro-piran-4-il]-indol-1-sulfonil]-benzamida



15 Se agitó ácido 4-(3-tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil)-benzoico (0,200 g, 0,518 mmol) con EDC [1892-57-5] (0,118 g, 0,662 mmoles) y 4-aminometil-benzonitrilo (0,082 g, 0,662 mmoles) en diclorometano hasta que se completó. La reacción se diluyó y se lavó con HCl 1 N. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con una mezcla de metanol y diclorometano o EtOAc y diclorometano, aislando 0,102 g de material sólido (Rendimiento =41%). Espectro de masas (m/e): 498,04 (M<sup>+</sup>).

20 **Ejemplo 72**

(2-Fenil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona



30 Se combinó ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico (125 mg, 0,33 mmol) y 2-fenil-azetidina (100 mg, 0,75 mmol, exceso) en diclorometano (1,0 ml) y trietilamina (0,300 ml, 2,15 mmol, exceso) y se añadió hexfluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP) (150 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó durante 30 minutos, se cargó toda la reacción directamente en una columna de gel de sílice pre-empaquetada y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/Hexanos) produciendo 149 mg de (2-fenil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona en forma de un sólido vítreo (92%). LREM: MH<sup>+</sup> 493,08.

Las siguientes sulfonamidas en la Tabla 2 se prepararon usando procedimientos similares a los de los ejemplos de referencia indicados.

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. excepto cuando se indica	masas (M+H) Ejemplos de	Referencia
73	4-(3-Fenil-indol-1-sulfoni)-N-pirimidin-2-ilmetil-benzamida		C-Pirimidin-2-il-metilamina	468,9	70	
74	[4-(3-Fenil-indol-1-sulfoni)-fenil]-{3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipiridinil-1-il}-metanona		1,2,3,4,5,6-Hexahidro-[4,4']bipiridinil	522,1	70	
75	Clorhidrato de 4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida *		Piridin-3-il-metilamina	467,93	72	
76	Clorhidrato de N-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzamida *		H-Cl	5-Fluoro-piridin-3-il-metilamina	485,82	72
77	Clorhidrato de N-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzamida *		H-Cl	5-Fluoro-piridin-2-il-metilamina	485,95	72

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas (M+H) excepto cuando se indica	Ejemplos de Referencia
78	Trans-N-(2-Hidroxi-ciclohexilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfoniil)-benzamida		Trans-2-Aminometil-ciclohexanol	489,07	72
79	Cis-N-(2-Hidroxi-ciclohexilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfoniil)-benzamida		Cis-2-Aminometil-ciclohexanol	488,98	72

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	masas (M+H) de Referencia
80	(S)-4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidrofuran-2-il)-metilamina		(S)-(+)-Tetrahidro-furan-2-il-metilamina	461,00	72
81	(R)-4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidrofuran-2-il)-metilamina		(R)-(-)-Tetrahidro-furan-2-il-metilamina	461,01	72
82	Clorhidrato de 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-N-piridin-2-il-metilamina *		Piridin-2-il-metilamina	467,94	72

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	masas (M+H) 72	Ejemplos de Referencia
83	Clorhidrato de 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida *			467,99		
84	Trans-N-(2-Hidroxi-ciclohexil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida			474,98	72	

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas (M+H) excepto cuando se indica	Ejemplos Referencia
85	Cis-N-(2-Hidroxi-ciclohexil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida			Cis-2-Amino-ciclohexanol 474,99	72
86	Azetidin-1-il-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona			Azetidina 416,94	72
87	(4-Bencil-piperidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona			4-Bencil-piperidina 536,05	72

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	(M+H) <sup>+</sup>	Ejemplos de Referencia
88	(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona		4,4-Difluoro-piperidina	480,97	72	
89	[4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-piperidin-1-il-metanona		Piperidina	444,97	72	
90	[4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona		Pirrolidina	430,96	72	
91	4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida		Tetrahidro-piran-4-ilamina	461,20	72	

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	masas (M+H) <sup>+</sup>	Ejemplos de Referencia
92	N,N-Dimetil-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		Dimetil amina	405,10	72	
93	1-[4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-benzoyl]-piperidin-4-ona		Piperidin-4-ona	528,90	72	
94	(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona		3-Hidroxi-piperidina	460,95	72	

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	masas (M+H) de Ejemplos Referencia
95	Morfolin-4-il-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona		Morfolina	446,96	72
96	(2-Hidroximetil-piperidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona		Piperidin-2-il-metanol	474,90	72

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica (M+H) de	Ejemplos Referencia
97	(3-Hidroximetil-piperidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona			Piperidin-3-il-metanol 475,00	72
98	Trans-N-(4-Hidroxi-ciclohexil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida			Trans-4-Amino ciclohexanol 474,99	72
100	4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-N-piridazin-3-ilmetil-benzamida			C-Piridazin-3-il-metilamina 469,01	70

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas (M+H) excepto cuando se indica de	Ejemplos Referencia
101	N-[1-(4-Fluorofenil)-piperidin-4-il]-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		1-(4-Fluorofenil)-piperidin-4-ilamina	552,38(M-)	70
102	4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-N-(1-piperidin-4-ilmetil)-benzamida		C-(1 -Fenil-piperidin-4-il)-metilamina	550,06	70
103	(R)-N-[1-(4-Fluorofenil)-pirrolidin-3-yl]-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina	539,97	70
104	(S)-N-[1-(4-Fluorofenil)-pirrolidin-3-yl]-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina	540,00	70

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	(M+H) de Ejemplos Referencia
105	N-[1-(4-Fluorofenil)-azetidin-3-il]-4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzamida		1-(4-Fluoro-fenil)-azetidin-3-ilamina	525,96	72
106	4-(3-Fenil-indol-1-sulfoni)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida		4-aminometil tetrahidropirano	475,0	72
107	N-(2-Metoxi-etyl)-4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzamida		2-metoxi etilamina	434,96	72
109	N-(2-Etocio-etyl)-4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzamida		2-ethoxietil-amina	434,96	72
110	Éster metílico del ácido 4-[[4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzolamino]-metil]-benzoico		Éster metílico del ácido 4-aminometil-benzoico	525,07	72

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	(M+H) <sup>+</sup>	Ejemplos de Referencia
111	N-(3-Metoxi-bencil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-etil-benzamida		3-metoxibencil amina	496,93	72	
112	N-(4-Dimetilamino-bencil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		4-dimetilamino amina	510,01	72	
113	N-(4-aminobencil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		4-aminobencil amina	481,94	72	
114	(2-Fenilaminometil-1-pirrolidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona		(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilmetil-amina	536,03	70	
115	2-[1-[4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-azetidin-3-ilmetil]-isoindol-1,3-diona		2-Azetidin-3-ilmetil-isoindol-1,3-diona	576,02	70	

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	masas (M+H) de Ejemplos Referencia
116	Éster terc-butilico del ácido 3-[4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzoilamino]-azetidin-1-carboxílico		Éster terc-butilico del ácido 3-amino-azetidin-1-carboxílico	531,95	70
117	Éster terc-butilico del ácido [(R)-1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzoyl]-pirrolidin-3-il]-carbámico		Éster terc-butilico del (R)-pirrolidin-3-il-carbámico	546,05	70
118	Éster terc-butilico del ácido [(S)-1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzoyl]-pirrolidin-3-il]-carbámico		Éster terc-butilico del (S)-pirrolidin-3-il-carbámico	546,01	70
119	Éster terc-butilico del ácido [1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzoyl]-azetidin-3-il]metil-carbámico		Éster terc-butilico del azetidin-3-ilmetil-carbámico	546,17	70
120	Éster terc-butilico del ácido [1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzoyl]-azetidin-3-il]-carbámico		Éster terc-butilico del azetidin-3-il-carbámico	532,02	70
121	N-Ciclobutil-4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzamida		Ciclobutil amina	430,98	70

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas (M+H) excepto cuando se indica	Ejemplos de Referencia
122	Éster metílico del ácido 3-[[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzolilamino]-metil]-azetidin-1-carboxílico		Éster metílico del ácido 3-aminometil-azetidin-1-carboxílico	503,98	70
123	(3-Hidroximetil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona		Azetidin-3-il-metanol	447,2	72
124	N-(Tetrahidro-(R)furan-2-ilmetil)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida		(R)(-)-Tetrahidro-furan-2-il)-metanol	468,9	72
126	N-(2-Metoxi-ciclohexil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		2-Metoxi-ciclohexilamina	489,05	70
127	N-[1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina	540,2	70

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	masas (M+H) de Referencia
128	Éster metílico del ácido 3-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzolamino]-pirrolidin-1-carboxílico		Éster metílico del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico	504,02	70
130	4-[3-(2-Fluoro-piridin-3-il)-indol-1-sulfonil]-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida		4-aminometil tetrahidropirano	494,01	70
131	N-Ciclobutil-4-[3-(2-fluoro-piridin-3-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida		Ciclobutil amina	449,99	70
132	N-Ciclopropilmetil -4-[3-(2-fluoro-piridin-3-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida		Ciclopropil metil amina	449,94	70
133	4-[3-(6-Fluoro-piridin-3-il)-indol-1-sulfonil]-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida		4-aminometil tetrahidropirano	493,90	70

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	masas (M+H) de Ejemplos Referencia
134	N-Ciclopropilmetil -4-[3-(6-fluoro-piridin-3-il)-indol-1-sulfoni]-benzamida		Ciclopropil metil amina	449,94	70
135	4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfoni)-N-ciclopropilmetil-benzamida		Ciclopropil metil amina	422,99	70
136	4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfoni)-N-ciclopropilmetil-benzamida		Ciclopropil metil amina	423,00	72
137	4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfoni)-N-ciclobutil-benzamida		Ciclopropil amina	423,00	70

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	(M+H) <sup>+</sup>	Ejemplos de Referencia
138	Azetidin-1-il-[4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona		Azetidina	409,02	70	
139	N-(5-Ciano-piridin-3-ilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		5-Aminometil-nicotinonitrilo	492,91	70	
140	4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-[ <i>(R</i> ]-1-(tetrahidro-furan-2-il) metil]-benzamida		R- (Tetrahidro-furan-2-il)-metilamina	452,96	70	
141	N-Ciclopropilmetil-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida		Ciclopropil metil amina	438,93	72	

(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas excepto cuando se indica	(M+H) <sup>+</sup>	Ejemplos de Referencia
142	4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-benzamida		C-(Tetrahidro-furan-3-il)-metilamina	460,96	72	
143	N-(4-Ciano-bencil)-4-[3-(ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzamida		4-Aminometil-benzonitrilo	498,04	72	
144	N-(4-Ciano-bencil)-4-(3-ciclopropil-indol-1-sulfonil)-benzamida		4-Aminometil-benzonitrilo	455,92	70	
145	4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-benzamida		C-(Tetrahidro-piran-2-il)-metilamina	473,11 (M+1)-	72	
146	N-(4-Amino-bencil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		4-Aminometil-benzonitrilo	482,07 (M+1)-	72	

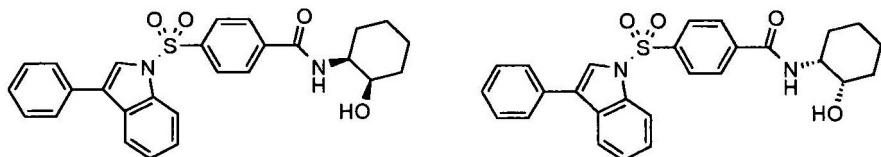
(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas (M+H) excepto cuando se indica	Ejemplos de Referencia
150	4-(3-Ciclopropil-indol-1-sulfoni)-N-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-benzamida		C-(5-Fluoro-piridin-2-il)-metilamina	450	70
151	4-(3-Ciclopropil-indol-1-sulfoni)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida		4-aminometil tetrahydropiran	439,1	70
153	N-(4-Ciano-bencil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfoni)-benzamida		4-Aminometil-benzonitrilo	491,94	72
154	N-(5-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfoni]-benzamida		C-(5-Fluoro-piridin-2-il)-metilamina	493,89	72

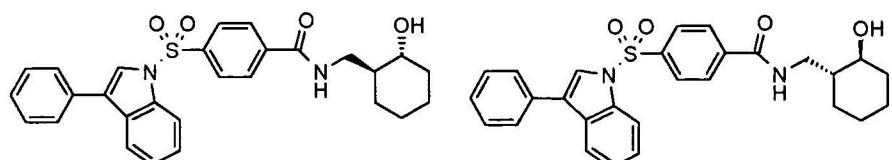
(continuación)

Nº Ej.	Nombre	Estructura	Amina	Espec. masas (M+H) excepto cuando se indica	Ejemplos de Referencia
155	4-[3-(Tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida		4-aminometil tetrahidropiran	482,93	72
156	N-Ciclobutil-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida		Ciclobutil amina	438,98	72
157	N-(5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida		C-(5-Fluoro-piridin-3-il)-metilamina	493,95	72
157a	N-Ciclopropilmetil-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida		Ciclopropil metil amina	431,2	72
157b	4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida		Piridin-3-il-metilamina	M-1 458	72

\* Disolver el compuesto purificado en una cantidad mínima de tetrahidrofurano, enfriar a 0°C y tratar con 1-2 equivalentes de HCl anhídromo en THF y evaporar los disolventes para dar la sal de HCl final.

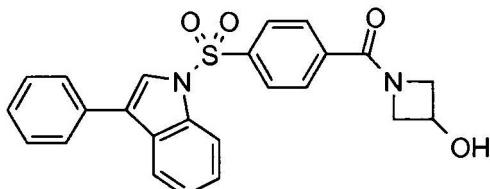
**Ejemplo 158**Resolución de Cis-N-(2-Hidroxi-ciclohexil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida

El compuesto del título se separó por cromatografía quiral (prep ChiralPak AD, 100% EtOH, 14 ml/min, analítico ChiralPakAD, 100% EtOH, 1,0 ml/min. Tiempo de retención isómero 1 (analítico) 8,35 min LREM: 475,06. Tiempo de retención isómero 2 (analítico) 11,85 min LREM: 475,05.

**Ejemplo 159**Resolución de Trans- N-(2-Hidroxi-ciclohexilmethyl)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida

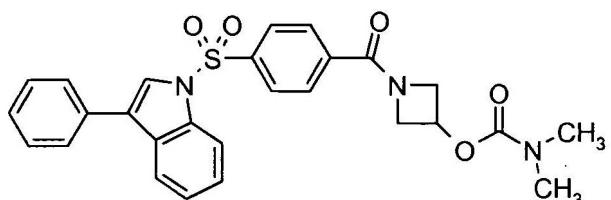
15

Los compuesto del título se separaron por cromatografía quiral (prep ChiralPak AD, 100% EtOH, 14 ml/min, ChiralPakAD analítica, 100% EtOH, 1,0 ml/min. Tiempo de retención isómero 1 (analítico) 6,75 min LREM: 489,10. Tiempo de retención isómero 2 (analítico) 9,55 min LREM: 489,11.

**Ejemplo 161**(3-Hidroxi-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil-metanona

25 Se disolvió 1-benzhidril-azetidin-3-ol (250 mg, 1,04 mmol) en metanol (3,0 ml) y se añadió a  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (50 mg) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se desgasificó y se purgó con 0,41 MPa (60 psi)  $\text{H}_2$  (g). Se repitió de nuevo el ciclo de desgasificación/purga con  $\text{H}_2$ . Se dejó en agitación a 0,41 MPa (60 psi)  $\text{H}_2$  durante 15 h. La reacción se liberó y se filtró a través de celite con adicional metanol. El metanol se evaporó produciendo azetidin-3-ol en forma de un líquido que se usa sin purificación adicional.

30 Se combinó ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico (200 mg, 0,53 mmol) y azetidin-3-ol (50 mg, 0,68 mmol, exceso) en diclorometano (1,0 ml) y trietilamina (0,500 ml, 3,58 mmol, exceso) y se añadió hexfluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (Reactivio BOP) (300 mg, 0,66 mmol, exceso) a temperatura ambiente. Se agitó durante 30 minutos, se cargó la reacción entera directamente en una columna de gel de sílice pre-empaquetada y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/Hexanos) produciendo 167 mg de (3-hidroxi-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona en forma de una espuma blanca (73%). LREM:  $\text{MH}^+$  432,97.

**Ejemplo 162**1-[4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-azetidin-3-il éster del ácido metanosulfónico

El compuesto del título se preparó utilizando 1-benzhidril-azetidin-3-il éster del ácido metanosulfónico en el mismo procedimiento que el anterior.

**Ejemplo 163**

1-[4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-azetidin-3-il éster del ácido dimetil-carbámico

- 5
- Se combinó (3-hidroxi-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona (95 mg, 0,219 mmol), trietilamina (0,200 ml, 1,43 mmol, exceso) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y se trató con cloruro de N,N-dimetilcarbamolí (0,050 ml) a temperatura ambiente. Se agitó durante 15 h, se cargó directamente en una columna de gel de sílice pre-empaquetada y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/Hexanos) produciendo 82 mg de 1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-azetidin-3-il éster del ácido dimetil-carbámico en forma de una espuma blanca (74%). LREM: MH<sup>+</sup> 503,97.

15 **Ejemplo 164**

N-[1-(4-Fluoro-fenil)-azetidin-3-ilmetil]-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida

- 20
- Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a éster terc-butílico del ácido [1-(4-fluoro-fenil)-azetidin-3-ilmetil]-carbámico (135 mg, 0,482 mmol) provocando mucho desprendimiento de gas. La solución de reacción se evaporó rotatoriamente (40°C; formando un azeótropo 3x con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Este material se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidr. (3 ml). Se añadió ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico (200 mg, 0,53 mmol, 1,1 equiv.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (EDC; 140 mg, 0,73 mmol, 1,5 equiv.), y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP; 270 mg, 2,3 mmol, 4,7 equiv.). Después de agitar 16 h, la solución de reacción se transfirió a una columna de gel de sílice (80 mm x 20 mm dia.) y se eluyó (EtOAc al 10-45%/hex) produciendo 31 mg (12%) de N-[1-(4-fluoro-fenil)-azetidin-3-ilmetil]-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida en forma de una espuma de color amarillo claro. EM (m/e): 539,99 (M+1); 538,16 (M-1).

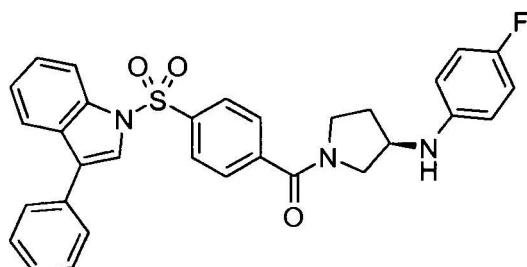
**Ejemplo 165**

[3-[(4-Fluoro-fenilamino)-metil]-azetidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona

- 35
- Se añadió 1-bromo-4-fluorobenceno (220 µl, 350 mg, 2,0 mmol, 2,0 equiv.) a una mezcla de (3-aminometil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona (446 mg, 1,00 mmol, 1 equiv.), tris(dibencilidenacetona)di-paladio (0) (23 mg, 0,025 mmol, 0,025 equiv.), 2-(di-terc-butílfosfino)bifenilo (15 mg, 0,057 mmol, 0,050 equiv.), y terc-butóxido sódico (120 mg, 1,2 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno anhidr. (4 ml) y se calentó a 100°C durante 19 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se transfirió a través de un disco de filtrado de 0,45-µm a una columna de gel de sílice (125 mm x 25 mm dia.) y se eluyó (EtOAc al 10-100%/hex) produciendo 98 mg (18%) de [3-[(4-fluoro-fenilamino)-metil]-azetidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona en forma de una espuma de color amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H indicaba el producto deseado puro. EM (m/e): 540,07 (M+1); 538,19 (M-1).

**Ejemplo 166**[(R)-3-(4-Fluoro-fenilamino)-pirrolidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona

5



10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para [3-[(4-fluorofenilamino)-metil]-azetidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona usando ((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona (334 mg, 0,750 mmol) aislando 35 mg (8,7%) de espuma de color amarillo claro. EM (m/e): 540,01 (M+1).

**Ejemplo 167**[(S)-3-(4-Fluoro-fenilamino)-pirrolidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona

15



20

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para [3-[(4-fluorofenilamino)-metil]-azetidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona usando ((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona (334 mg, 0,750 mmol) aislando 59 mg (15%) de espuma de color amarillo claro. EM (m/e): 540,02 (M+1).

**Ejemplo 170**[3-[(6-Fluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-azetidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona

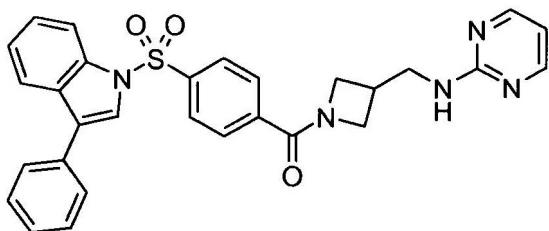
30



35 Se añadió 2,6-difluoropiridina (55  $\mu$ l, 70 mg, 0,61 mmol, 2,0 equiv.) a una solución de (3-aminometil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona (134 mg, 0,301 mmol, 1 equiv.) y trietilamina (120  $\mu$ l, 87 mg, 0,86 mmol, 2,9 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) y se calentó a 80°C durante 16 h. El espectro de masas muestra un producto no deseado. Se añadió más trietilamina (120  $\mu$ l) y 2,6-difluoropiridina (110  $\mu$ l). Despues de 32 h a 80°C, CL/EM muestra una pequeña cantidad de producto deseado. Se añadió más trietilamina (200  $\mu$ l) y 2,6-difluoropiridina (110  $\mu$ l). Despues de 38 h, se añadió más trietilamina (200  $\mu$ l) y 2,6-difluoropiridina (110  $\mu$ l). Despues de 100 h, la solución de reacción se transfirió a una columna de gel de sílice (80 mm x 20 mm dia.) y se eluyó (EtOAc al 50-65%/hex) produciendo 65 mg (40%) de [3-[(6-fluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-azetidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona en forma de una espuma blanca. EM (m/e): 541,02 (M+1); 539,17 (M-1).

40

**Ejemplo 171**[4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-[3-(pirimidin-2-ilaminometil)-azetidin-1-il]-metanona



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para [3-[(6-fluoro-piridin-2-ylamino)-metil]-azetidin-1-yl]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonyl)-fenil]-metanona usando (3-aminometil-azetidin-1-yl)-[4-(3-phenyl-indol-1-sulfonyl)-fenil]-metanona (134 mg, 0,301 mmol) aislando 56 mg (36%) de una espuma blanquecina. EM (m/e): 524,01 (M+1).

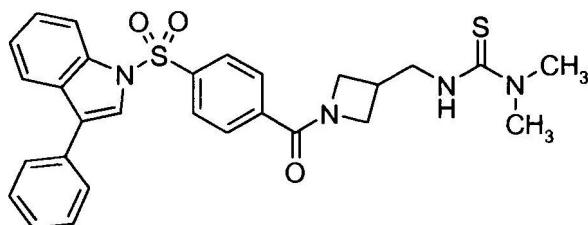
**Ejemplo 172**

10 1,1-Dimetil-3-[1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonyl)-benzoil]-azetidin-3-ilmetil]-urea



**Ejemplo 173**

1,1-Dimetil-3-[1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonyl)-benzoil]-azetidin-3-ilmetil]-tiourea

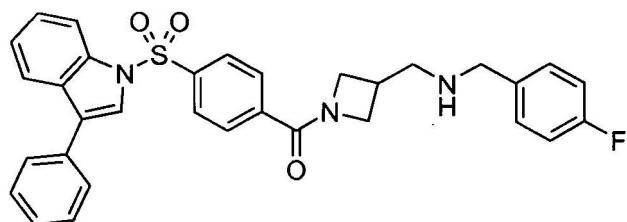


Se añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (350 mg, 2,8 mmol, 12 equiv.) a una suspensión de (3-aminometil-azetidin-1-yl)-[4-(3-phenyl-indol-1-sulfonyl)-fenil]-metanona (101 mg, 0,227 mmol, 1 equiv.) y trietilamina (130  $\mu$ l, 94 mg, 0,93 mmol, 4,1 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (3 ml). Despues de agitar 17 h, la reacción se transfirió a una columna de gel de sílice (80 mm x 20 mm dia.) y se eluyó ( $\text{EtOAc}$  al 20-100%/hex;  $\text{MeOH}$  al 2%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) produciendo 15 mg (12%) de 1,1-dimetil-3-[1-[4-(3-phenyl-indol-1-sulfonyl)-benzoil]-azetidin-3-ilmetil]-urea en forma de una espuma blanca. El cloruro de dimetiltiocarbamoilo de partida contiene algo de cloruro de dimetilcarbamooilo.

25 La columna de gel de sílice se eluyó con más disolvente polar ( $\text{MeOH}$  al 20% / $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dando la tiourea junto con clorhidrato de trietilamina. Este material se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. saturado. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro) y se evaporó rotatoriamente ( $40^\circ\text{C}$ ) produciendo 30 mg (25%) de 1,1-dimetil-3-[1-[4-(3-phenyl-indol-1-sulfonyl)-benzoil]-azetidin-3-ilmetil]-tiourea en forma de una espuma de color tostado.

**Ejemplo 174**

3-[(4-Fluoro-bencilamino)-methyl]-azetidin-1-yl-[4-(3-phenyl-indol-1-sulfonyl)-phenyl]-metanona

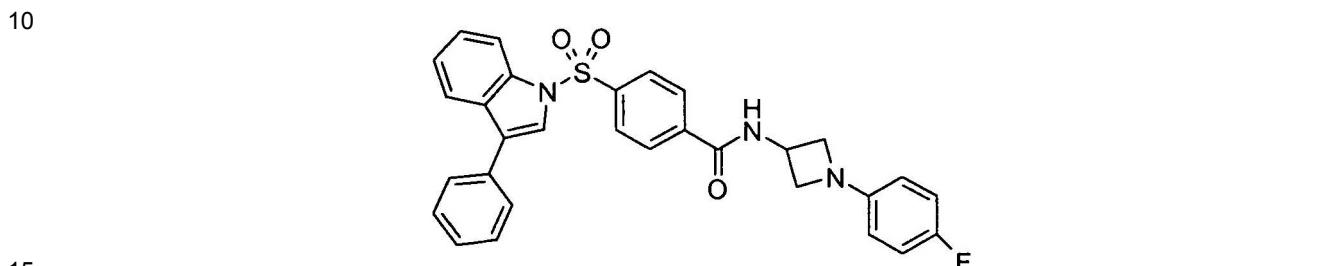


40 Se añadió 4-fluorobenzaldehido (26  $\mu$ l, 31 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de (3-aminometil-azetidin-1-yl)-[4-(3-phenyl-indol-1-sulfonyl)-fenil]-metanona (112 mg, 0,251 mmol, 1 equiv.) en  $\text{MeOH}$  (1 ml). Despues de unos pocos minutos, se observó un precipitado blanco. Despues de 1 h, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y la mezcla de reacción se extrajo con

5  $\text{CHCl}_3$  (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron rotatoriamente ( $40^\circ\text{C}$ ) dando 120 mg de imina en forma de una película incolora. La imina se disolvió en THF anhidr. (2 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (80 mg, 0,38 mmol, 1,5 equiv.). Despues de 19 h, la mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. saturado (5 ml) y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (5 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidr) y se evaporó rotatoriamente ( $40^\circ\text{C}$ ). El aceite incoloro resultante se transfirió a una columna de gel de sílice (60 mm x 12 mm dia.) y se eluyó ( $\text{MeOH}$  al 2%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) produciendo 54 mg (39%) de [3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-azetidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona en forma de una espuma blanca. EM (m/e): 553,96 ( $M+1$ ).

### Ejemplo 175

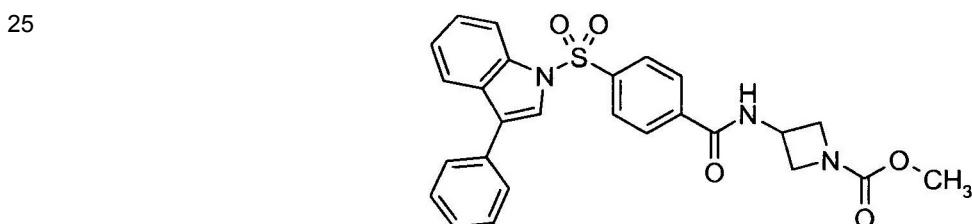
#### $N$ -(1-(4-Fluoro-fenil)-azetidin-3-il)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida



20 Se añadió 1-bromo-4-fluorobenceno (110  $\mu\text{l}$ , 180 mg, 1,0 mmol, 2,0 equiv.) a una mezcla de  $N$ -azetidin-3-il-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida (216 mg, 0,501 mmol, 1 equiv.), tris(dibencilidenacetona)ditacaladio (0) (12 mg, 0,012 mmol, 0,025 equiv.), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (8 mg, 0,03 mmol, 0,05 equiv.), y terc-butóxido sódico (58 mg, 0,60 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno anhidr. (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 14 h. Despues de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se transfirió a través de un disco de filtrado de 0,45  $\mu\text{m}$  a una columna de gel de sílice (80 mm x 20 mm dia.) y se eluyó (10-35%  $\text{EtOAc}/\text{hex}$ ) produciendo 63 mg (24%) de  $N$ -(1-(4-fluorofenil)-azetidin-3-il)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 176

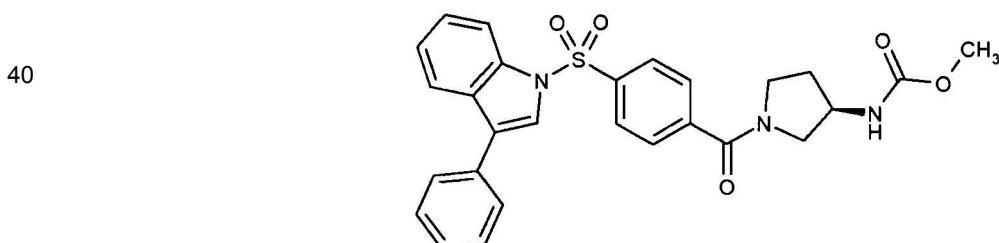
#### Éster metílico del ácido 3-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoilamino]-azetidin-1-carboxílico



30 Se añadió cloroformiato de metilo (60  $\mu\text{l}$ , 73 mg, 0,78 mmol, 3,1 equiv.) a una suspensión de  $N$ -azetidin-3-il-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida (108 mg, 0,250 mmol, 1 equiv.) y trietilamina (140  $\mu\text{l}$ , 100 mg, 1,0 mmol, 4,0 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidr. (3 ml). Se observó un desprendimiento de gas vigoroso. Despues de agitar 4 h, la reacción solución se evaporó rotatoriamente. El material resultante se transfirió a una columna de gel de sílice (80 mm x 20 mm dia.) y se eluyó ( $\text{EtOAc}$  al 20-60%/hex) produciendo 84 mg (69%) de éster metílico del ácido 3-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoilamino]-azetidin-1-carboxílico en forma de una espuma blanquecina. EM (m/e): 489,96 ( $M+1$ ); 488,09 ( $M-1$ ).

### Ejemplo 177

#### Éster metílico del ácido [(R)-1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-carbámico

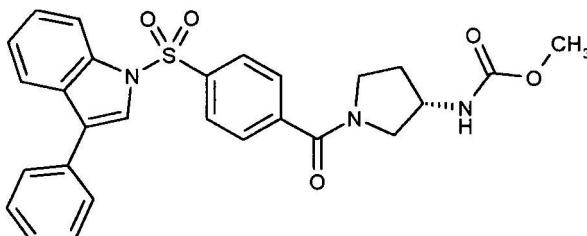


45 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para éster metílico del ácido 3-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoilamino]-azetidin-1-carboxílico usando ((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-

fenil]-metanona (111 mg, 0,249 mmol) aislando 98 mg (78%) de espuma blanca. EM (m/e): 503,98 (M+1); 502,09 (M-1).

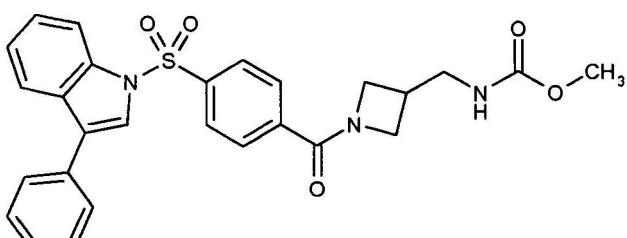
**Ejemplo 178**

Éster metílico del ácido [(S)-1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-carbámico

- 5 
- 10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para éster metílico del ácido 3-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoilamino]-azetidin-1-carboxílico usando ((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona (111 mg, 0,249 mmol) aislando 97 mg (77%) de espuma blanca. EM (m/e): 504,00 (M+1); 502,09 (M-1).

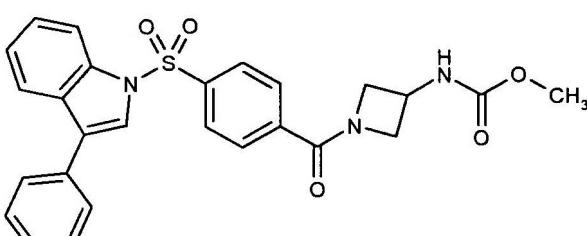
**Ejemplo 179**

15 Éster metílico del ácido [1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-azetidin-3-il-metil]-carbámico

- 20 
- El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para éster metílico del ácido 3-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoilamino]-azetidin-1-carboxílico usando (3-aminometil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona (111 mg, 0,249 mmol) aislando 99 mg (79%) de espuma blanca. EM (m/e): 504,02 (M+1); 502,15 (M-1).

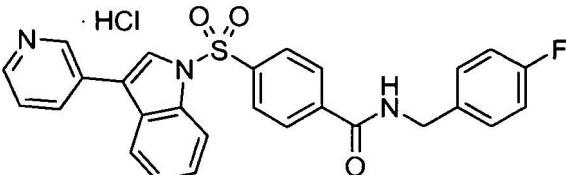
25 **Ejemplo 180**

Éster metílico del ácido [1-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoil]-azetidin-3-il]-carbámico

- 30 
- El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para éster metílico del ácido 3-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoilamino]-azetidin-1-carboxílico usando (3-amino-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona (111 mg, 0,249 mmol) aislando 99 mg (79%) de espuma blanca. EM (m/e): 489,99 (M+1); 488,04 (M-1).

35 **Ejemplo 183**

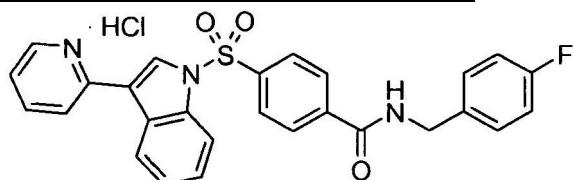
Clorhidrato de N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-piridin-3-il-indol-1-sulfonil)-benzamida

- 40 

Se combinó *N*-(4-fluoro-bencil)-4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzamida 300 mg, 0,56 mmol, 1 equiv.), 3-tributil-estanilpiridina (Frontier Scientific®; 90%; 230 mg (0,90) = 210 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (100 mg, 0,087 mmol, 0,15 equiv.) en tolueno desoxigenado (3 ml) y se calentó a 100°C durante 18 h. La solución de reacción se transfirió a una columna de gel de sílice (125 mm x 25 mm dia.) y se eluyó (EtOAc al 0-70%/hex) produciendo 73 mg (27%) de amina libre en forma de un aceite naranja. Este material se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió HCl ac. 12 M (2 gotas). Esta solución se evaporó rotatoriamente (40°C) produciendo 78 mg (27%) de clorhidrato de *N*-(4-fluoro-bencil)-4-(3-piridin-3-il-indol-1-sulfonil)-benzamida en forma de un vidrio de color pardo. EM (m/e): 485,95 (M+1); 484,10 (M-1).

**Ejemplo 184**

10 Clorhidrato de *N*-(4-fluoro-bencil)-4-(3-piridin-2-il-indol-1-sulfonil)-benzamida

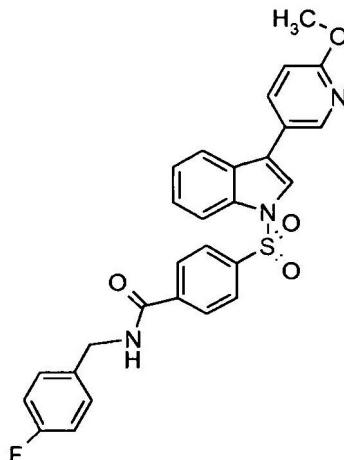


15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo 183 usando 2-tributilestanilpiridina (Frontier Scientific®; 85%; 250 mg = 210 mg, 0,58 mmol, 1,0 equiv.) aislando 109 mg (37%) de vidrio amarillo. EM (m/e): 485,96 (M+1); 484,10 (M-1).

**Ejemplo 185**

*N*-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida

20



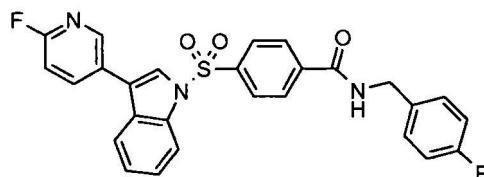
25

30 Se combinó *N*-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida (0,534 g, 1,0 mmol), 5-bromo-2-metoxi piridina (0,155 ml, 1,2 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,088 g, 0,07 mmol) en DMF seca (40 ml). Se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (1,40 ml, 2,8 mmol) y se calentó en atmósfera de  $\text{N}_2$  a 100°C durante 4 h. Se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc-H<sub>2</sub>O, se separó, se extrajo varias veces con H<sub>2</sub>O y se lavó con salmuera. El EtOAc se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró a través de celite®. Se evaporó y se cromatógrafió usando un gradiente de hexano-EtOAc EtOAc al 0-100% dando 0,347 g (67%) del compuesto deseado. EM (M+1) 516; (M-1) 514.

**Ejemplo 186**

*N*-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(6-fluoro-piridin-3-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida

40

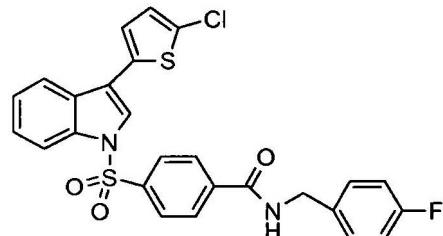


Se combinó *N*-(4-fluoro-bencil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida (150 mg, 0,28 mmol), 5-bromo-2-fluoro-piridina (0,05 ml, 0,56 mmol), CsF (212 mg, 1,4 mmol) y  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (32 mg, 0,028

mmol) en 1,0 ml de DMF y 0,100 ml de agua. El recipiente de reacción se evacuó y se puso en una atmósfera de nitrógeno. La reacción resultante se calentó a 90 grados 12 h. La reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/ Hexanos) produciendo 98 mg de espuma blanca (70%) LREM: MH<sup>+</sup> 504,02.

5 **Ejemplo 187**

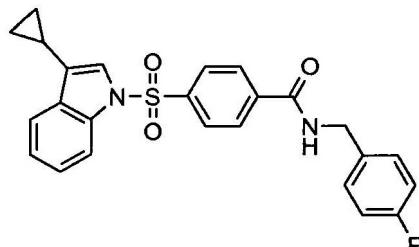
4-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-indol-1-sulfonil]-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida



15 Se combinó N-(4-fluoro-bencil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida (0,534 g , 1,0 mmol), 2-bromo-5-cloro-tiofeno (0,012 ml, 1,1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dpdpf), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (.051 g, 0,069 mmol) y KOAc (0,294 g, 3,0 mmol) en DMF seca (22,0 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se calentó y se agitó a 100°C durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de EtOAc-H<sub>2</sub>O. El EtOAc se separó y se extrajo varias veces con H<sub>2</sub>O, se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se filtró y se evaporó hasta un residuo aceitoso. El producto se purificó por cromatografía usando un gradiente de hexano-EtOAc EtOAc al 0-100% dando 0,209 g (40%) de un aceite viscoso. TOF EM (M-1) 523,0332.

20 **Ejemplo 188**

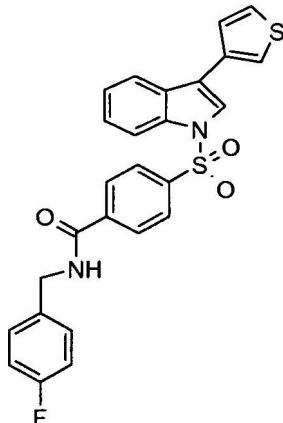
4-(3-Ciclopropopropil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida



30 Se combinó N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzamida (0,50 g, 0,94 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,24 g, 2,8 mmol), triciclohexilfosfina (0,05 g, 0,18 mmol), fosfato potásico (0,70 g, 3,30 mmol), y acetato de paladio (0,02 g, 0,09 mmol) en una mezcla de tolueno (15 ml) y agua (0,4 ml). Se calentó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas, se filtró a través de celite, y los sólidos se lavaron con EtOAc. El EtOAc se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml), después se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. Se purificó en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos dando el compuesto del título (0,25 g, 60%). EM (EN) 449,2 (M+1)<sup>+</sup>, 447,4 (M-1)-.

35 **Ejemplo 189**

N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-tiofen-3-il-indol-1-sulfonil)-benzamida

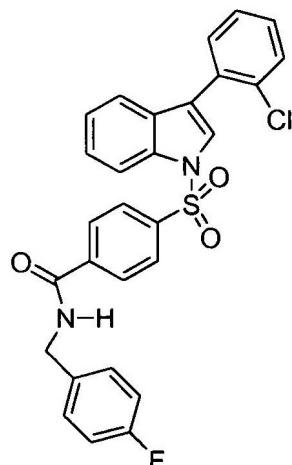


5 Se combinó N-(Fluoro-bencil)-4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzamida (0,534 g, 1,1 mmol), ácido tiofeno-3-borónico (0,154 g, 1,25 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,10 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (1,32 ml, 2,64 mmol) respectivamente en DMF seca (40 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se agitó y se calentó a 81°C en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante una hora y media. Se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se vertió en EtOAc (150 ml) y se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 150 ml). Se lavó con salmuera, se separó y la fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). Se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó en el evaporador rotatorio. Se cromatógrafió usando un gradiente de hexano- EtOAc de EtOAc al 0-100% dando 0,352 g (71%) del compuesto deseado como un sólido blanquecino EM(EN+) ( $M+1$ ) 491,0; ( $M-1$ ) 490,10.

**Ejemplo 190**

10 4-[3-(2-Cloro-fenil)-indol-1-sulfonil]-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida

15



20

Se añadió N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzamida (268 mg, 0,050 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (78,2 mg, 0,50 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (41 mg, .05 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (0,55 ml, 1,1 mmol) respectivamente a DMF (15,0 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La reacción se calentó a 100° C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$  (200 ml/100 ml). El EtOAc se separó, se extrajo varias veces con  $\text{H}_2\text{O}$  y se lavó con salmuera. Se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y el filtrado se evaporó. El material bruto se purificó sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente hexano-EtOAc dando 0,155 g (rendimiento del 60%) de 4-[3-(2-cloro-fenil)-indol-1-sulfonil]-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida: Espectro de masas (m/e):(M-1) 517,0787.

**Ejemplo 191**

30 N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(2-fluoro-piridin-3-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida

35 35 Se combinó N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzamida (300 mg, 0,56 mmol), ácido 2-fluoro-3-borónico-piridina (140 mg, 1,12 mmol), CsF (170 mg, 1,12 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0,14 mmol) en dioxano (2,0 ml) y agua (0,200 ml). La reacción se evacuó y se puso en una atmósfera de nitrógeno. La reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 80 grados durante 15 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con acetato de etilo adicional. Se evaporó y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/Hexanos) produciendo 141 mg de una espuma blanquecina (50%) LREM:  $MH^+$  503,92.

40 Las siguientes sulfonamidas en la Tabla 3 se prepararon usando procedimientos similares a los de los ejemplos de referencia indicados.

45

Tabla 3

Nº Ej.	Estructura Final	Nombre	Datos (m/e) (M+H)	EM	Ejemplos de Referencia
194		N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-piridin-4-il-indol-1-sulfonil)-benzamida	486,13		189
195		N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-tiofen-2-il-indol-1-sulfonil)-benzamida	512,73		189
196		N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(2-fluoro-fenil)-indol-1-sulfonil]-benzamida	503,12		189
197		N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(3-fluoro-fenil)-indol-1-sulfonil]-benzamida	501,2		190
198		N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(4-fluoro-fenil)-indol-1-sulfonil]-benzamida	503,1		189
199		N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-furan-3-il-indol-1-sulfonil)-benzamida	475,11		189
200		N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-o-tolil-indol-1-sulfonil)-benzamida	499,1		189

(continuación)

Nº Ej.	Estructura Final	Nombre	Datos (m/e) (M+H)	EM	Ejemplos de Referencia
201		4-[3-(4-Chloro-fenil)-indol-1-sulfonyl]-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida	517,08		189
202		4-[3-(3-Chloro-fenil)-indol-1-sulfonyl]-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida	437,13		189
203		N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-isoquinolin-4-il-indol-1-sulfonyl)-benzamida	534,13		185
205		N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-m-tolil-indol-1-sulfonyl)-benzamida	499,15		187
206		N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(3-methoxy-fenil)-indol-1-sulfonyl]-benzamida	515,14		187
208		N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-furan-2-il-indol-1-sulfonyl)-benzamida	475,11		189
209		N-(4-fluoro-bencil)-4-[3-(5-metil-tiofeno-2-il)-indol-1-sulfonyl]-benzamida	505,1		189

(continuación)

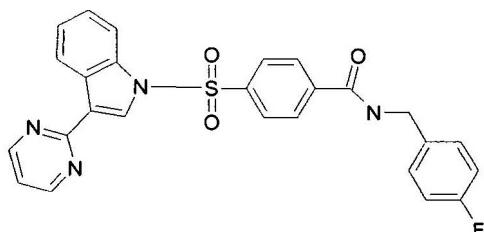
Nº Ej.	Estructura Final	Nombre	Datos (m/e) (M+H)	EM	Ejemplos de Referencia
210		N-(4-fluorobencil)-4-(3-p-tolil-indol-1-sulfonyl)-benzamida	499,15		185
211		N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-quinolin-6-il-indol-1-sulfonyl)-benzamida	536,14		185
212		Clorhidrato de 4-[3-(4-dimetilamino-fenil)-indol-1-sulfonyl]-N-(4-fluorobencil)-benzamida *	550		185
213		N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(3-fluoro-pirimidin-4-il)-indol-1-sulfonyl]-benzamida	MH+ 503,96		186

\* El compuesto purificado se disolvió en una cantidad mínima de tetrahidrofurano, se enfrió a 0°C y se trató con 1-2 equivalentes de HCl anhídrido en THF, los disolventes se evaporaron dando la sal de HCl final.

#### Ejemplo 214

##### N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-pirimidin-2-il-indol-1-sulfonyl)-benzamida

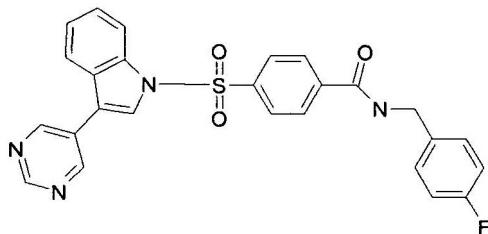
5



- 10 Se agitó una mezcla de N-(4-fluoro-bencil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaboralan-2-il)-indol-1-sulfonyl]-benzamida (0,200 g, 0,374 mmoles), 2-bromo-pirimidina (0,282 g, 1,872 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,043 g, 0,0374 mmoles), fluoruro de cesio (0,282 g, 1,872 mmol) en dioxano hasta que la reacción se completó a 90°C. La reacción se concentró y se purificó mediante una columna cromatográfica usando una mezcla de EtOAc y hexanos, dando 0,049 g de material sólido (rendimiento = 27%): Espectro de masas (m/e): 485,09 (M-).

15 Ejemplo 215

##### N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-pirimidin-5-il-indol-1-sulfonyl)-benzamida

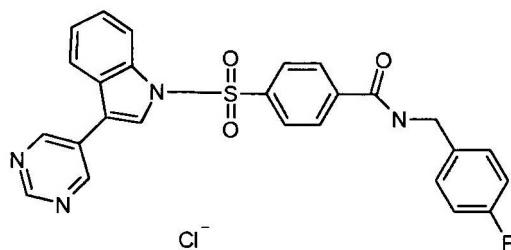


5

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al de N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-pirimidin-2-il-indol-1-sulfonil)-benzamida usando 5-bromo-pirimidina (0,118 g, 0,748 mmoles) aislando 0,070 g de sólido (rendimiento = 95%). Espectro de masas (m/e):486,1(M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 216**

10 Cloruro de N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-pirimidin-5-il-indol-1-sulfonil)-benzamida

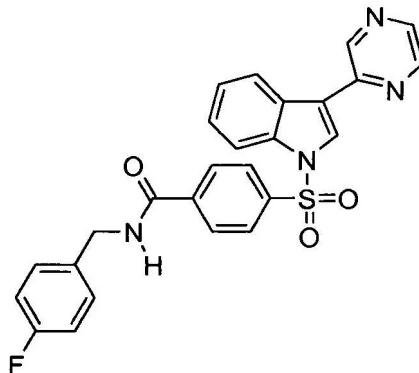


15

Se agitó N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-pirimidin-5-il-indol-1-sulfonil)-benzamida (0,041 g, 0,084 mmol) en dioxano con HCl 1 N hasta que se terminó y el disolvente se retiró, asilándose 0,026 g (Rendimiento = 61%).

**Ejemplo 217**

20 N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-pirazin-2-il-indol-1-sulfonil)-benzamida



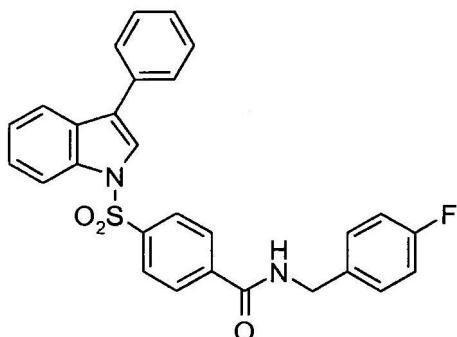
25

30 Se desgasificó DMF con N<sub>2</sub> durante 30 minutos. Se añadió 2-tributilestani pirazina (0,214 g, 0,58 mmol), N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-yodo-indol-1-sulfonil)-benzamida 0,300 g, 0,56 mmol) y tetraakis(trifenilfosfina)Pd(0) (0,100 g, .086 mmol) a DMF (5,0 ml). Se calentó y se agitó a 100°C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O-EtOAc. La fase de EtOAc se separó y se extrajo varias veces con H<sub>2</sub>O y se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró a través de celite. El disolvente se retiró en el evaporador rotatorio dando un aceite. Se cromatógrafió en el cromatrón usando una placa de 1 mm y se eluyó con CH<sub>3</sub>OH al 1%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dando el compuesto del título. Espectro de masas (m/e) (M+H) 487,1240; encontrado: 487,1220.

35

**Ejemplo 218**

N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida

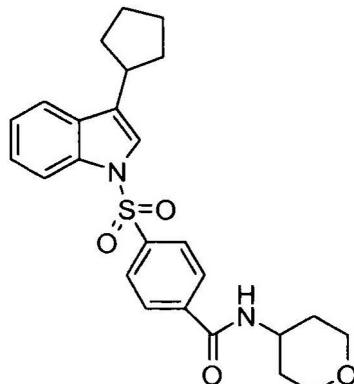


En un RBF de 100 ml se combinó ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico (2,5 g, 6,62 mmol) y THF (25 ml). La solución se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió 4-metilmorfolina (0,73 ml), 7,29 mmol) seguido de la adición por etapas de CDMT (1,16 g, 7,29 mmol). La solución se agitó en un baño de agua enfriada con hielo durante una hora. Una solución de 4-fluorobencilamina (0,83 ml, 7,29 mmol) en THF (8 ml) se añadió gota a gota a la reacción a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante cinco horas, y se inactivó con HCl 1 N (50 ml). La reacción se extrajo con MTBE (2 X 50 ml), se filtró y se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró dando N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida (2,43 g) en forma de un sólido blanco. HPLC = 95,5%, EM (ENI) m/z observado 485,1334 calculado 485,1335 (M+H).

10 Se disolvieron 4 g de N-(4-fluoro-bencil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida en 15 ml) de etanol absoluto. A medida que la muestra se humedeció, se sonicó y se observó cristalización. Se recogió un patrón de difracción de polvo sobre estos cristales. Los cristales se caracterizaron como que tenían un comienzo de fusión que empezaba a 20 140°C.

**Ejemplo 219**

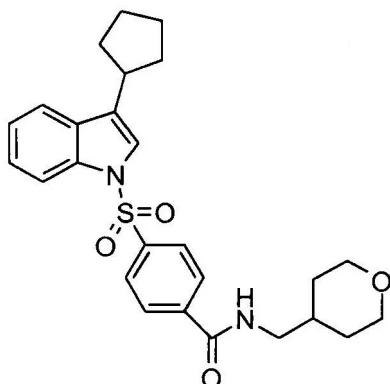
4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida



30 Se agitó una solución de ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico (19,0 g, 51,43 mmol) en THF anhídrico (250 ml), se enfrió a 5°C, se añadió N-metilmorfolina (5,8 ml, 52,72 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) (9,0 g, 51,34 mmol). La mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 h, se añadió una solución de 4-aminotetrahidropirano (5,8 g, 57,36 mmol) en THF seco (75 ml) a través de un embudo de goteo. La mezcla se llevó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 h, y se enfrió de nuevo a 5°C. La mezcla se agitó y se añadió HCl 1 N (250 ml), la solución resultante se añadió a un embudo de decantación, y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera (250 ml), y las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (400 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Se concentró dando una espuma, se disolvió en cloruro de metileno mínimo, y se añadió a un cartucho ultrarrápido de biotage 65M. Se eluyó con hexanos / acetato de etilo 3:2 proporcionando el producto principal en forma de una espuma, y se secó (20 mm de Hg, 40°C) dando un polvo blanco de producto puro (20,3 g, 87%); EM (ENI) m/z 453 (m+H).

**Ejemplo 220**

4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida

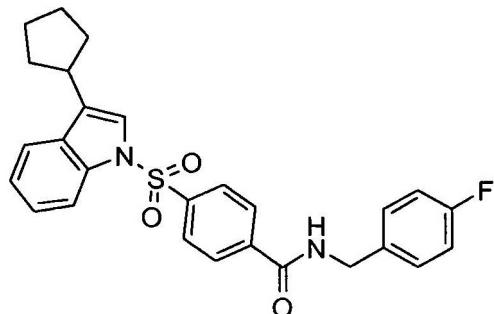


10 Se agitó una solución de ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico (19,0 g, 51,43 mmol) en THF anhídrico (250 ml), se enfrió a 5°C en atmósfera de N<sub>2</sub> y se añadió N-metilmorfolina (5,8 ml, 52,72 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) (9,0 g, 51,34 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y se añadió una solución de 4-aminometiltetrahidropirano (6,6 g, 57,34 mmol) en THF seco (75 ml) mediante un embudo de goteo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió a 5°C, se añadió HCl 1 N (250 ml) y la solución resultante se repartió con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml), salmuera (250 ml), y se secó sobre sulfato sódico. Se concentró dando una espuma, se disolvió en la cantidad mínima de cloruro de metileno y se añadió a un cartucho ultrarrápido 65 M. Se eluyó con hexanos / acetato de etilo 3:2 dando el producto principal en forma de un sólido, se filtró en hexanos, y se secó (20 mm de Hg, 40°C) dando el sólido blanco homogéneo (20,5 g, 85%); EM(ENI) m/z 467 (m+H).

15

**Ejemplo 221**

20 4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida



30 Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas, de 500 ml, equipado con un agitador superior, sonda de temperatura, embudo de goteo, y línea de N<sub>2</sub> se cargó con ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico (7,8 g, 21,1 mmol) en THF anhídrico (100 ml). La solución se enfrió y se agitó a 0°C y se añadió N-metilmorfolina (NMM, 2,4 ml, 21,8 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT, 3,7 g, 21,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C y se añadió una solución de 4-fluorobencilamina (2,7 ml, 23,6 mmol) en THF anhídrico (30 ml) durante 10 minutos a través de un embudo de goteo. La suspensión resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con HCl 1 N (100 ml). Se añadió acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un residuo que se mantuvo aparte en este punto.

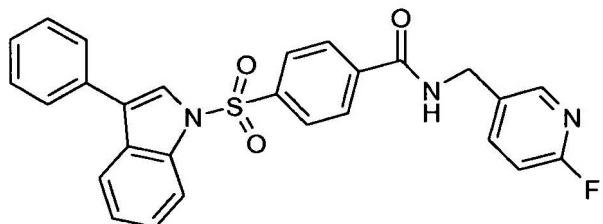
35

40 La reacción se repitió exactamente como se ha indicado anteriormente, usando ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico (8,8 g, 23,82 mmol), NMM (2,7 ml, 24,5 mmol), CDMT (4,2 g, 23,9 mmol), 4-fluorobencilamina (3,1 ml, 27,1 mmol) y THF anhídrico (160 ml). Siguiendo la reacción y el tratamiento como se ha descrito anteriormente, se obtuvo el residuo orgánico bruto (similar, aunque menos puro) perfil de CCF (hexanos / acetato de etilo 3:2) al de la reacción inicial. La cromatografía independiente de los dos extractos orgánicos (biotage 65M, acetato de etilo al 5% en tolueno) proporcionó en ambos casos la separación del componente principal. Las fracciones apropiadas se combinaron en este punto y se concentraron hasta una espuma blanca. La espuma se secó (20 mm de Hg, 40°C) proporcionando un polvo blanco (14,6 g, 68%); EM(ENI) m/z 477 (m+H). Se disolvieron 20 mg de 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida en éter isopropílico, aunque una pequeña cantidad de aceite permaneció en el fondo. La muestra se agitó vigorosamente hasta que ocurrió la evaporación y se formó un polvo blanco: el comienzo de la fusión es a 113°C.

45

**Ejemplo 222**

N-(5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida



Se preparó una solución de 242,7 mg/ml de N-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida en metanol. Se dejó que la solución se evaporara hasta sequedad: comienzo de la fusión a 131°C.

**Ejemplo 223**

(N-(5-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida

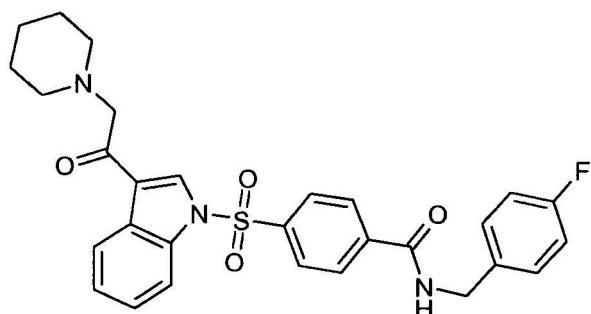
- 10
- 
- 15 A una mezcla en agitación de ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico (5,0 g, 13,25 mmol) y 2-aminometil-5-fluoropiridina (diclorhidrato) (2,9 g, 14,57 mmol) en cloruro de metileno anhídrico (60 ml), se le añadieron EDCI (3,8 g, 19,82 mmol) y 4-DMAP (6,0 g, 49,10 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se concentró hasta una pasta, y se repartió entre acetato de etilo (100 ml), agua (100 ml), y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un aceite. El aceite se disolvió en cloruro de metileno y se añadió a un cartucho biotage 65. Se eluyó con acetato de etilo / hexanos 1:1 proporcionando el aislamiento de la 3 (N-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida pura en forma de un sólido, 5,7 g (89%):RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,32 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1 H), 8,46 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,03 (m, 3 H), 7,82 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2 H), 7,62 (dt,  $J$  = 2,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 7,39 (m, 4 H), 4,50 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2 H); EM(ENI) m/z 486 (m+H).
- 20
- 25 **Ejemplo 224**

(N-(5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida

- 30
- 
- 35 A una mezcla en agitación de ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico (5,0 g, 13,25 mmol), y 2-aminometil-4-fluoropiridina (2,9 g, 14,57 mmol) en cloruro de metileno anhídrico (60 ml) se le añadió EDCI (3,8 g, 19,82 mmol) y 4-DMAP (6,0 g, 49,10 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró hasta un aceite. El aceite se repartió entre acetato de etilo (100 ml), agua (100 ml), y salmuera (100 ml). Las fases acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con cloruro de metileno (100 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Se concentró dando un aceite y se disolvió en cloruro de metileno y se añadió a un cartucho biotage 65. Se eluyó con acetato de etilo / hexanos 3:2 aumentando gradualmente hasta acetato de etilo / hexanos 4:1 dando el producto principal en forma de una espuma, que se encontró que era homogénea, de 3 (N-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida 5,6 g (87%); RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,28 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1 H), 8,44 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,19 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,04 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1 H), 8,00 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2 H), 7,82 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 7,60 (m, 1 H), 7,49 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 7,39 (m, 3 H), 4,48 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2 H); EM(ENI) m/z 486 (m+H).
- 40
- 45 **Ejemplo 228**

N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(2-piperidin-1-il-acetil)-indol-1-sulfonil]-benzamida

5

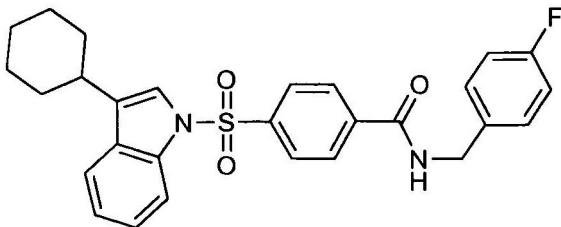


Se añadió lentamente 1-(1*H*-indol-3-il)-2-piperidin-1-il-etanona (199 mg, 0,821 mmol, 1,0 equiv.) como 2 ml de una solución en DMF a un matraz en atmósfera de N<sub>2</sub> que contenía hidruro sódico (36 mg, 60% p. en aceite, 0,903 mmol, 1,1 equiv.) en 2 ml de solución en DMF. Se agitó la solución durante 5 minutos. Se añadió lentamente cloruro de 4-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-bencenosulfonilo (296 mg, 0,903 mmol, 1,1 equiv.) como 3 ml de una solución en DMF. La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se separó del disolvente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando N-(4-fluoro-bencil)-4-[3-(2-piperidin-1-il-acetyl)-indol-1-sulfonyl]-benzamida (249 mg, rendimiento del 57%). Espectro de masas (m/e): 534 (MH<sup>+</sup>).

10 **Ejemplo 229**

4-(3-Ciclohexil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida

20

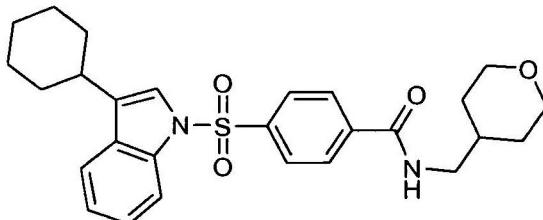


25 Se añadió 4-fluoro-bencilamina (72 mg, 0,574 mmol, 1,1 equiv.) seguido de trietilamina (343 mg, 0,472 ml, 3,39 mmol, 6,5 equiv.) a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) de ácido 4-(3-ciclohexil-indol-1-sulfonil)-benzoico (200 mg, 0,521 mmol, 1 equiv.). Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (231 mg, 0,521 mmol, 1 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró en un rotavapor y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando 4-(3-ciclohexil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluorobencil)-benzamida (232 mg, rendimiento del 99%). Espectro de masas (m/e): 490,92 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 230**

4-(3-Ciclohexil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida

30

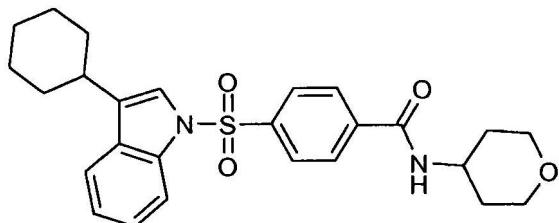


35 Usando un procedimiento similar al utilizado para 4-(3-ciclohexil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluorobencil)-benzamida dando 275 mg (rendimiento del 100%) del compuesto del título: Espectro de masas (m/e): 480,97 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 231**

4-(3-Ciclohexil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida

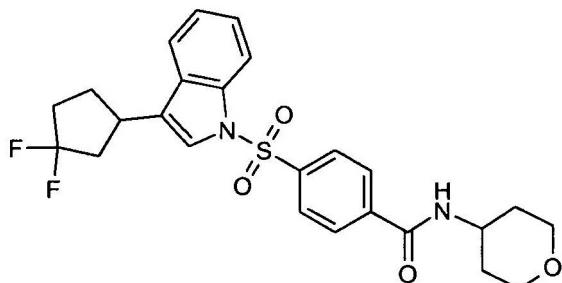
40



- 5 Usando un procedimiento similar al utilizado para 4-(3-ciclohexil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluorobencil)-benzamida dando 198 mg (rendimiento del 71%) del compuesto del título: Espectro de masas (m/e): 466,94 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 232**

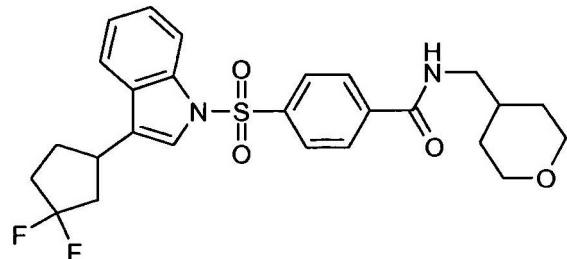
4-[3-(3,3-Difluoro-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida



- 15 Se añadió una solución de 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de tetrahidro-piran-4-ilamina (62 mg, 0,0610 mmol, 1,1 equiv.) y trietilamina (365 mg, 3,6 mmol, 6,5 equiv.) a una solución de 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de ácido 4-[3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-benzoico. Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (245 mg, 0,555 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los volátiles se retiraron en un rotavapor y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, seguido de cromatografía iónica SCX dando 4-[3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida (240 mg, rendimiento del 89%). Espectro de masas (m/e): 489,71 (MH<sup>+</sup>).
- 20

**Ejemplo 233**

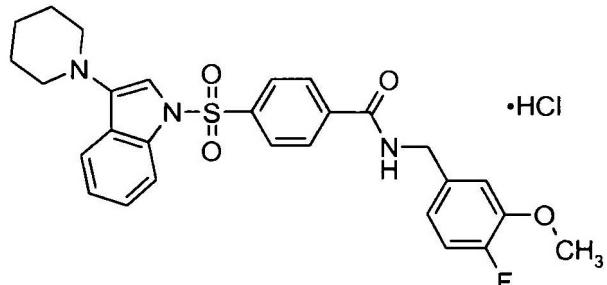
4-[3-(3,3-Difluoro-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida



- 25 Usando un procedimiento similar al utilizado para 4-[3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-indol-1-sulfonil]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida usando C-(tetrahidro-piran-4-il)-metilamina en lugar de tetrahidro-piran-4-ilamina dando 4-[3-(3,3-difluorociclopentil)-indol-1-sulfonil]-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida (280 mg, rendimiento del 100%). Espectro de masas (m/e): 503,98 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 234**

Clorhidrato de N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-(3-piperidin-1-il-indol-1-sulfonil)-benzamida

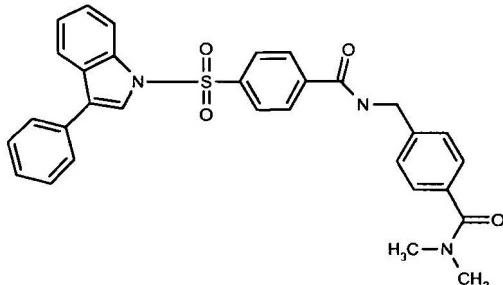


- 35 Se añadió KotBu (211 mg, 1,88 mmol) a una solución de 3-piperidin-1-il-1H-indol (299 mg, 1,49 mmol) en dioxano
- 40

(15 ml). La solución amarilla se agitó a TA durante 30 min y después se trató con cloruro de 4-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-bencenosulfonilo (560 mg, 1,56 mmol). La solución se agitó a TA durante 2 h más, después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 ml). La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (3 x) usando una columna de sílice sobredimensionada y un gradiente de 100% hexanos a EtOAc al 40%/hexanos. Se concentraron fracciones que contenían material puro y después se redissolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se trataron con HCl 4 M/dioxano (0,5 ml). El precipitado blanquecino se filtró y se secó al vacío dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (417 mg). EM (EN+) 522,1 (M+1)<sup>+</sup>, (EN-) 520,2 (M-1)-. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,19 (m, 1 H), 8,03 (d, 2 H, J = 8,4), 7,97 (m, 1 H), 7,95 (d, 2 H, J = 8,4), 7,61 (d, 1 H, J = 7,5), 7,37 (t, 1 H, J = 7,6), 7,26 (t, 2 H, J = 7,5), 7,06-7,13 (m, 2 H), 6,81 (m, 1 H), 6,12 (s a, 1 H), 4,39 (d, 2 H, J = 5,7), 3,78 (s, 3 H), 3,06 (s, 4 H), 1,72 (s, 4 H), 1,56 (s, 2 H).

#### Ejemplo 240

4-{{4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-benzoilamino]-metil}-N,N-dimetil-benzamida



20 Se combinó ácido 4-{{4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoilamino]-metil}-benzoico (0,489 mmol) con dimetilamina (0,587 mmol), y EDC (0,733 mmol) en 5 ml de diclorometano y se agitó durante 15 h. La reacción se diluyó y se lavó con HCl 1 N. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó a través de una columna cromatográfica con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano aislando 0,040 g (15,2%) del compuesto del título: EM ES+ 537,95; EM ES- 536,08.

#### Ejemplo General 241

Acoplamiento de EDC

Se combinó la amina (0,809 mmol), ácido benzoico, por ejemplo, ácido 4-(3-ciclopentil-indazol-1-sulfonil)-benzoico (0,539 mmol), EDC (0,809 mmol) en 5 ml de diclorometano y se agitó durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó y se lavó con HCl 1 N. El material orgánico se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó a través de una columna cromatográfica usando una mezcla de acetato de etilo y diclorometano.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo básicamente el Ejemplo General 241.

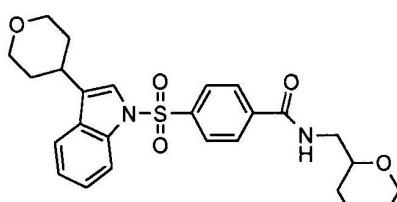
Nº Ej.	Estructura y nombre del compuesto final	Nombre del material de partida de amina	EM ES+ / EM ES-	% rendimiento
247	 4-{{4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-benzoilamino]-metil}-N,N-dimetil-benzamida	Dimetilamina	537,95/536,08	15,2

#### Ejemplo General 248

Acoplamiento de Bop

Se combinó la amina (0,525 mmol), BOP (0,421 mmol), trietilamina (1,05 mmol), y el ácido benzoico apropiado (0,350 mmol) y se agitó en 5 ml de diclorometano durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó a través de una columna cromatografía usando una mezcla de acetato de etilo y diclorometano.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo básicamente el Ejemplo General 248.

Nº Ej.	Estructura y nombre del compuesto final	Nombre del material de partida de amina	EM ES+ / EM ES-	% rendimiento
252	 4-[3-(Tetrahydro-piran-4-il)-indol-1-sulfonyl]-N-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-benzamida	C-(Tetrahydro-piran-2-il)-metilamina	483,00/481,10	10,9

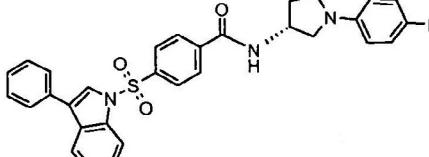
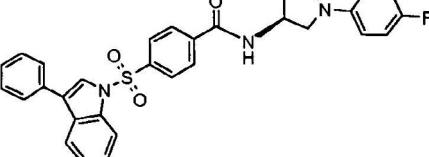
5

#### Ejemplo General 253

EDC-DMAP

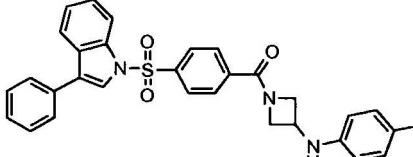
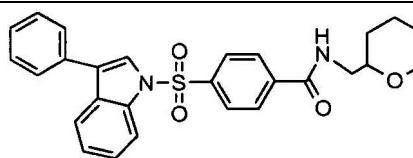
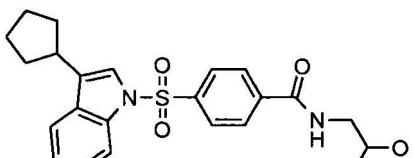
Se combinó la amina (0,300 mmol), el ácido benzoico apropiado (0,300 mmol), DMAP (.300 mmol), y EDC (0,450 mmol) en 5 ml de diclorometano y se agitó hasta que se completó la reacción. La reacción se diluyó y se lavó con HCl 1 N. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó a través de una columna chromatográfica con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo básicamente el Ejemplo General 253.

Nº Ej.	Estructura y nombre del compuesto final	Nombre del material de partida de amina	EM EN+ / EM EN-	% rendimiento
254	 (R)-N-[1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-4(3-fenil-indol-1-sulfonyl)-benzamida	(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina	539,97/538,23	52
254a	 (S)-N-[1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-4(3-fenil-indol-1-sulfonyl)-benzamida	(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina		52

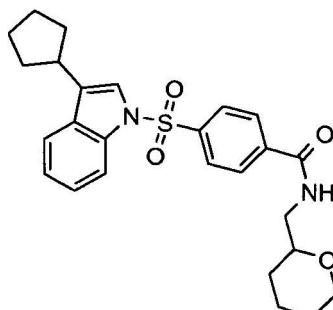
15

(continuación)

Nº Ej.	Estructura y nombre del compuesto final	Nombre del material de partida de amina	EM EN+ / EM EN-	% rendimiento
255	 [3-(4-Fluoro-fenilamino)-azetidin-1-il]-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonyl)-fenil]-metanona	Azetidin-3-il-(4-fluoro-fenil)-amina	525,96	12,4
256	 4-(3-Fenil-indol-1-sulfonyl)-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-benzamida	C-(Tetrahidropiran-2-il)-metilamina	474,99	19
257	 4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonyl)-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-benzamida	C-(Tetrahidropiran-2-il)-metilamina	466,94/465,10	81,2

**Ejemplo 257a**4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonyl)-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-benzamida Isómero 1

5

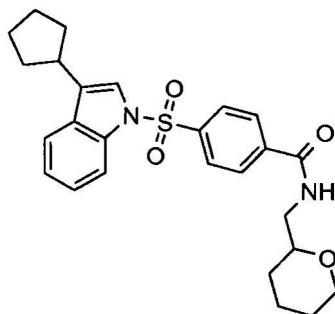


10

Se separó el racemato de 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonyl)-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-benzamida en una columna Chiralpak AD de 8 x 29 cm con 100% 3A (etanol anhídrico) usado como la fase móvil, caudal de 300 ml/min, y detección UV a 220 nm. Se analizó en una columna Chiralpak AD-H de 4,6 x 150 mm con 100% 3A como fase móvil, caudal de 0,6 ml/min, y detección UV a 219 nm, dando el aislamiento del isómero 1 que eluye a 12,6 min EM EN + 466,98 EM EN- 465,07.

**Ejemplo 257b**4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonyl)-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-benzamida Isómero 2

5



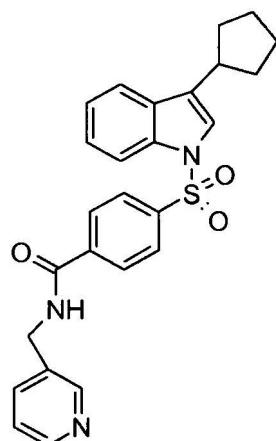
Se separó el racemato de 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonyl)-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-benzamida en una columna Chiralpak AD de 8 x 29 cm con 100% 3A (etanol anhidro) como la fase móvil, caudal de 300 ml/min, y detección UV a 220 nm. Se analizó en una columna Chiralpak AD-H de 4,6 x 150 mm con 100% 3A como fase móvil, caudal de 0,6 ml/min, y detección UV a 219 nm, dando el aislamiento del isómero 2. EM EN+ 467,0 EM EN- 465,1, que eluye a los 18,8 min.

#### Ejemplo 259

##### 4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonyl)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida

15

20



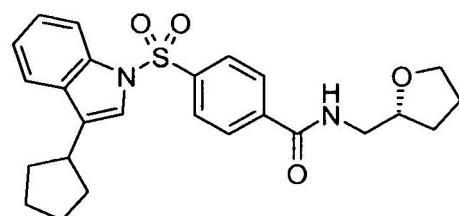
A una mezcla en agitación de ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonyl)-benzoico (0,188 g, 0,50 mmol), PyBOP (0,0,288 g, 0,50 mmol), y 3-amino-piridina (0,063 g, 0,59 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (10 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$ , se le añadió base de Hunigs (0,148 g, 0,200 ml, 1,11 mmol.). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se evaporó en el evaporador rotatorio. El residuo se cromatógrafió en el sistema ISCO usando una columna de 40 g y un sistema de gradiente de hexano-EtOAc (0-100%) dando 0,048 g del compuesto del título en forma de una espuma blanca: Espectro de masas (m/e) ( $\text{M}+\text{H}$ ) 460,1697; encontrado 460,1681.

30

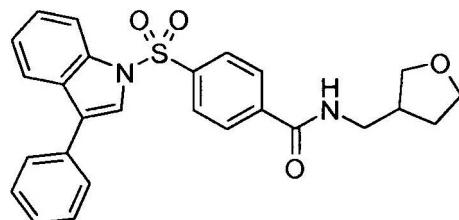
#### Ejemplo 260

##### 4-(3-Ciclopentilindol-1-sulfonyl)-N-[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]benzamida

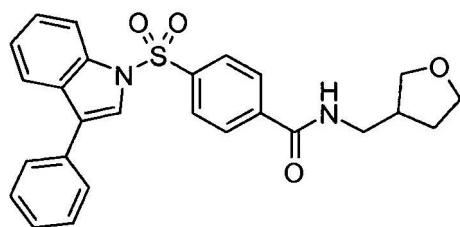
35



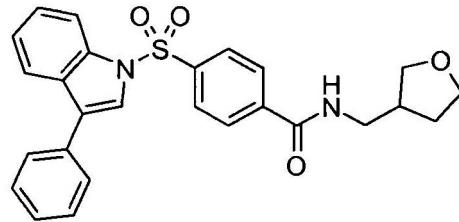
Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (EDC; 98 mg, 0,51 mmol, 1,5 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP; 70 mg, 0,57 mmol, 1,7 equiv.) a una solución de ácido 4-(3-ciclopentilindol-1-sulfonyl)benzoico (126 mg, 0,341 mmol, 1 equiv.) y (R)-(-)-tetrahidrofurfurilamina (Aldrich; 140  $\mu\text{l}$ , 140 mg, 1,4 mmol, 4,0 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidr. (1 ml). Despues de agitar 16 h, la solución de reacción se transfirió a una columna de gel de sílice (80 mm x 20 mm dia.) y se eluyó (EtOAc al 10-45%/hex) dando 24 mg (16%) de 4-(3-ciclopentilindol-1-sulfonyl)-N-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]benzamida en forma de una espuma blanca. EM (m/e): 452,96 ( $\text{M}+1$ ); 451,14 ( $\text{M}-1$ ).

**Ejemplo 261**4-(3-Fenilindol-1-sulfonil)-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)benzamida

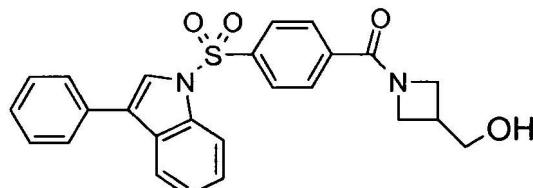
Se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (2,2 g, 5,0 mmol, 1,5 equiv.) a una solución de ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico (1,23 g, 3,26 mmol, 1 equiv.), (tetrahidro-furan-3-il)-metil-amina (331 mg, 3,27 mmol, 1,0 equiv.), y trietilamina (2,3 ml, 1,7 g, 17 mmol, 5,0 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidr. (12 ml). Despues de 1 h, la solución de reacción se evaporó rotatoriamente y el residuo resultante se transfirió a una columna de gel de sílice (235 mm x 35 mm dia.) y se eluyó (EtOAc al 50-90%/hex). Esto produce 486 mg (32,4%) de rac-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-furan-3 ilmetil)-benzamida en forma de una espuma amarilla. EM (m/e): 460,96 (M+1); 459,04 (M-1).

**Ejemplo 261 a**4-(3-Fenilindol-1-sulfonil)-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)benzamida, isómero 1

25 Los enantiómeros de rac-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-benzamida (470 mg) se separaron usando una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm) con EtOH al 95%/MeOH a 0,6 ml/min. El piso se recogió a los 9,8 min seguido de evaporación rotatoria dando 154 mg (32,8%) de 4-(3-fenilindol-1-sulfonil)-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)benzamida, isómero 1, EM (m/e): 460,96 (M+1); 459,03 (M-1).

**Ejemplo 261b**4-(3-Fenilindol-1-sulfonil)-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)benzamida, isómero 2

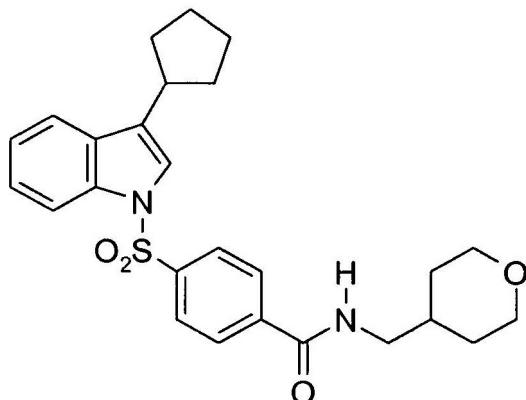
35 Los enantiómeros de rac-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-benzamida (470 mg) se separaron usando una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm) con EtOH al 95%/MeOH a 0,6 ml/min. El piso se recogió a los 12,6 min seguido de evaporación rotatoria dando 156 mg (33,2%) de 4-(3-fenilindol-1-sulfonil)-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)benzamida, isómero 2, EM (m/e): 460,96 (M+1); 459,04 (M-1).

**Ejemplo 265**(3-Hidroximetil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil] metanona

Se disolvió azetidin-1,3-dicarboxílico éster mono-terc-butílico del ácido (300 mg, 1,50 mmol) en THF (5,0 ml) y se trató con hidruro de litio y aluminio (1,0 M en éter, 3,0 ml, 3,0 mmol). Se agitó durante 18 horas, se inactivó con 3,0 ml de NaOH 1,0 M, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y se evaporó. El éster terc-butílico del ácido 3-hidroximetil-azetidin-1-carboxílico resultante se trató con 10 ml de ácido trifluoroacético durante 20 minutos y se evaporó. Este material se usó sin purificación adicional. El ácido 4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzoico (100 mg, 0,26 mmol) y el azetidin-3-il-metanol resultante se combinaron en diclorometano (1,0 ml) y trietilamina (0,100 ml, 0,717 mmol, exceso) y se añadió hexfluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (Reactivio BOP) (150 mg, 0,33 mmol, exceso) a temperatura ambiente. Se agitó durante 30 minutos, se evaporó y se cargó toda la reacción directamente en la columna de gel de sílice pre-empaquetada y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/Hexanos) dando 41 mg de (3-hidroximetil-azetidin-1-il)-[4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-fenil]-metanona en forma de un sólido blanco (35%). LREM: MH<sup>+</sup> 447,2.

**Ejemplo 266**

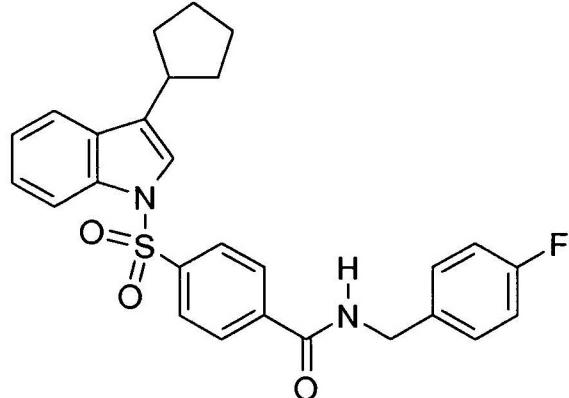
4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida



En un RBF de 12 l, se cargó ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico (400 g, 1,084 mol) y THF (3,6 l) y la solución se enfrió a 5°C, y se añadió 4-metilmorfolina (121 g, 1,192 mol). Se añadió CDMT (209 g, 1,192 mol) durante un periodo de 5 minutos y se agitó durante 1 hora a 5°C. Se añadió una solución de 4-aminometiltetrahidropirano (150 g, 1,300 mol) y THF (500 ml) gota a gota durante un periodo de 1 hora a 5°C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 75 minutos. La solución se enfrió a 10°C y se inactivó con HCl 1 N (4 l). Se añadió acetato de etilo (2,5 l), agua DI (2 l) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 l). Las fases orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (3 l), salmuera (3 l), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando 575 g de un aceite/espuma. El material bruto se purificó por filtración a través de un lecho corto de sílice y se suspendió en metanol (2 l) durante 2 horas. La suspensión se enfrió a 5°C, se agitó durante 2 horas, se filtró, se enjuagó con metanol (0,5 l) y se secó a 45°C en un horno de vacío proporcionando 485 g de un sólido blanco (rendimiento = 96%) del compuesto del título demostrando dos fusiones, una a 136-138°C y una segunda a 153-155°C.

**Ejemplo 267**

4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida

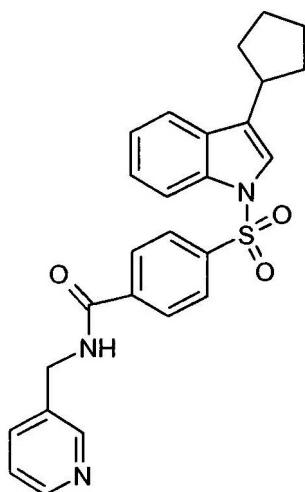


En un RBF de 22 l, se cargaron ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico (435 g, 1,177 mol) y THF (4 l) y la solución se enfrió a 5°C, y se añadió 4-metilmorfolina (131 g, 1,295 mol). Se añadió CDMT (227 g, 1,295 mol) en una porción y se agitó durante 1 hora a 5°C. Se añadió una solución de 4-fluorobencilamina (162 g, 1,295 mol) y THF (500 ml) gota a gota durante un periodo de 1 hora a 5°C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a t a durante 120 minutos. La solución se enfrió a 10°C y se inactivó con HCl 1 N (4 l). Se añadió acetato de etilo (3 l),

agua DI (3 l) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 l). Las fases orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (3 l), salmuera (3 l), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando 575 g de un aceite/espuma de color ámbar. El material bruto se purificó por filtración a través de un lecho corto de sílice y se suspendió en metanol (2 l) durante 17 horas. La suspensión se enfrió a 5°C, se estiró durante 1 hora, se filtró, se enjuagó con metanol (0,75 l) y se secó a 45°C en un horno de vacío proporcionando 450 g de un sólido blanco (rendimiento = 80,2%) del compuesto del título que tiene un solo punto de fusión que varía de 118°C a 121°C; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) δ 9,2 (t, 1 H), 8,1 (m, 2 H), 7,95 (m, 2 H), 7,9 (d, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,5 (s, 1 H), 7,3 (m, 4 H), 7,1 (t, 2 H), 4,4 (dd, 2 H), 3,1 (t, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 1,7 (m, 6 H). % Teórico C 68,0484 H 5,2876 N 5,8781. % Encontrado C 68,01 H 5,13 N 5,88.

10 **Ejemplo 268**

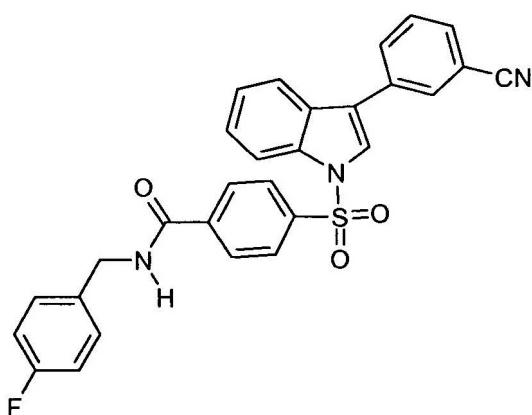
4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-piridin-3-il-metil-benzamida



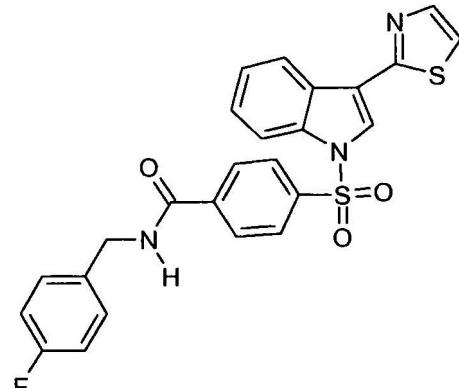
Se agitó una mezcla de ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico (0,188 g, 0,50 mmol), PyBOP (0,0,288 g, 0,50 mmol), y 3-amino-piridina (.063 g, 0,59 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> y se añadió base de Hunigs (0,148 g, 0,200 ml, 1,11 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se evaporó en el evaporador rotatorio. El residuo se cromatógrafió en el ISCO usando una columna de 40 g y un sistema de gradiente de hexano-EtOAc (0-100%) dando 0,048 g del compuesto del título en forma de una espuma blanca. Espectro de masas (m/e) (M+H) 460,1697; encontrado 460,1681.

25 **Ejemplo 275**

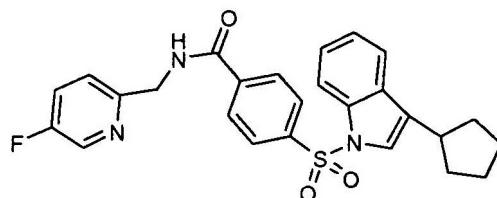
4-[3-(3-Ciano-fenil)-indol-1-sulfonil]-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida



40 Se agitó N-(4-fluoro-bencil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida (0,267 g, 0,50 mmol), 3-bromobenzonitrilo (0,160 g, 0,55 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,032 g, 0,039 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,50 ml, 1,0 mmol) y se calentó en dioxano (20 ml) a 81°C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 h. La reacción se concentró y el residuo se cromatógrafió en el ISCO usando una columna de gel de sílice de 12 g y eluyendo con hexano-EtOAc (0-100%) dando el compuesto del título en forma de una espuma de color tostado claro, 0,100 g. Espectro de masas (m/e) (M+H) 510,1288; encontrado 510,1283.

**Ejemplo 276**N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-tiazol-2-il-indol-1-sulfonil)-benzamida

Se agitó N-(4-fluoro-bencil)-4-{3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaboralan-2-il)-indol-1-sulfonil}-benzamida (0,267 g, 0,50 mmol), 2-bromotiazol (0,090 g, 0,55 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppt})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,032 g, 0,039 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (0,25 ml, 0,50 mmol) y se calentó en dioxano (20 ml) a 99° C en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se cromatógrafió en el ISCO, usando una columna de gel de sílice de 12 g y eluyendo con hexano-EtOAc (5-100%) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (m/e) ( $\text{M}+\text{H}$ ) 492,0852; encontrado 492,0848.

**Ejemplo 277**4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(5-fluoro-piridin-2-il-metil)-benzamida

25

Se agitó una mezcla de ácido 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-benzoico (0,767 g, 0,021 mmol), C-(5-fluoro-piridin-2-il)-metilamina (0,041 g, 0,25 mmol), y EDC (0,063 g, 0,33 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (15 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  y se añadió DMAP (0,061 g, .50 mmol.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó a 50 ml con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOH}$  1 N, y salmuera secuencialmente. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando 0,189 g de producto bruto. Se cromatógrafió en el ISCO usando una columna de 12 g y eluyendo con Hexano-EtOAc (0-100%) dando el compuesto del título 0,60 g en forma de una espuma: Calculado para:  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$ ; C, 65,39; H, 5,066, N, 8,79. Encontrado: C, 65,50, H, 5,26, N, 8,61.

**Ejemplo**Ensayos de unión de CB1 y CB2 a GTP $\gamma$ 35S

30

Los ensayos de unión de CB1 y CB2 a GTP $\gamma$ 35S se realizaron, básicamente, como se describe en DeLapp et al. en un tampón a pH 7,4 que contiene HEPES 20 mM, NaCl 100 mM y  $\text{MgCl}_2$  5 mM (NaCl se omitió en el ensayo de membrana de cerebro de rata) en un volumen final de 200  $\mu\text{l}$ , en placas Costar de 96 pocillos a 25°C. Se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de preparación de membrana (25  $\mu\text{g}$  proteína por pocillo para membranas celulares Sf9 de CB1 o CB2, 15-18  $\mu\text{g}$  por pocillo para membranas cerebelares de rata) que contienen la concentración apropiada de GDP (GDP 1  $\mu\text{M}$  para membranas celulares Sf9 de CB 1, 0,05  $\mu\text{M}$  para membranas celulares Sf9 de CB2, GDP 25  $\mu\text{M}$  para ensayos de membrana cerebelar de rata) a cada pocillo seguido de la adición de 50  $\mu\text{l}$  de tampón  $\pm$  compuestos de ensayo o controles y después las placas se incubaron durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 50  $\mu\text{l}$  de GTP $\gamma$ 35S a una concentración final de 400 pM en cada pocillo y las placas se incubaron durante 30 minutos más. Despues de eso, se añadieron 20  $\mu\text{l}$  de Nonidet P-40 al 0,27% con una incubación de 30 minutos antes de la adición de 20  $\mu\text{l}/\text{pocillo}$  de una dilución final 1/400 a 1/100 de anticuerpo anti-G $\alpha$  (1-3) (anticuerpo de conejo para el péptido KNNLKECGLY conjugado con BSA) con una incubación de 60 minutos. Despues, se añadieron 50  $\mu\text{l}$  de perlas SPA (PVT; anticuerpo anti-conejo) resuspendidas en 20 ml de tampón de ensayo, a cada pocillo. Despues de 180 min, las placas se centrifugan a 900 g durante 10 min y se midió la radiactividad de la proteína G unida usando un contador de placas Wallac.

35

40

45

DeLapp NW. McKinzie JH. Sawyer BD. Vandergriff A. Falcone J. McClure D. Felder CC. Determinación de la unión de [35S]guanosina-5'-O-(3-tio)trifosfato mediada por receptores muscarínicos colinérgicos en membranas de células

de ovario de hámster chino y tejido estriado de rata usando un ensayo de proximidad por centelleo de proteína anti-G. [Artículo en Revista] Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics. 289(2): 946-55, mayo 1999.

En este ensayo, la CI 50 de los compuestos de fórmula (I) es menor de o igual a 5  $\mu$ M.

Las utilidades de los presentes compuestos en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos pueden demostrarse en modelos de enfermedad animal de los que se ha informado en la bibliografía. Lo siguiente son ejemplos de dichos modelos de enfermedad animal: a) supresión de ingesta de alimentos y pérdida de peso resultante en ratas (Life Sciences 1998, 63, 113-117); b) reducción de la ingesta de alimentos dulces en monos tití (Behavioural Pharm. 1998, 9, 179-181); c) reducción de la ingesta de sacarosa y etanol en ratones (Psychopharm. 1997, 132, 104-106); d) aumento de la actividad motora y acondicionamiento al lugar en ratas (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30); e) actividad locomotora espontánea en ratones (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594); y f) reducción de la auto-administración de opiáceos en ratones (Sci. 1999, 283, 401-404).

La administración del compuesto de fórmula estructural I para la puesta en práctica de la presente terapia se realiza administrando una cantidad eficaz del compuesto de fórmula estructural I al paciente en necesidad de dicho tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica de acuerdo con la presente invención se determina mediante el uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad eficaz de un compuesto individual la determina, en el análisis final, el médico a cargo del caso, aunque depende de factores tales como la enfermedad exacta a tratar, la gravedad de la enfermedad y otras enfermedades o afecciones que sufra el paciente, la vía de administración elegida, otros fármacos y tratamientos que el paciente pueda requerir simultáneamente, y otros factores en el juicio del médico.

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de Fórmula I, por supuesto, variará con la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar, y con el compuesto de Fórmula I particular y su vía de administración. Variará también de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual. En general, la dosis diaria variará dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y más preferentemente de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis individuales o divididas. Por otro lado, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

Para uso cuando se emplea una composición para administración intravenosa, un intervalo de dosificación adecuado es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg (preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 1 mg) de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal por día, y para uso citoprotector de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg (preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg y más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg) de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal por día.

En el caso de que se emplee una composición oral, un intervalo de dosificación adecuado es, por ejemplo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de Fórmula I por día, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 0,01 a 1.000 mg, preferentemente de 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 40,0, 50,0 ó 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar.

Para el tratamiento de enfermedades del ojo, pueden usarse preparaciones oftálmicas para administración ocular, que comprenden soluciones o suspensiones al 0,001-1% en peso de los compuestos de Fórmula I en una formulación oftálmica aceptable.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente activo, preferentemente presente en cantidades farmacéuticamente eficaces, y el ingrediente o ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que se obtenga como resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos cualquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de Fórmula I y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, supositorios y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I como un ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable para el mismo, y pueden contener también un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Por "farmacéuticamente aceptable"

se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma. En particular, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. El compuesto puede estar presente en forma cristalina o puede incorporarse en la composición farmacéutica en forma de un sólido amorfo. Como alternativa, el compuesto puede hacerse parcial o totalmente amorfo mediante el procedimiento de fabricación.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación de aerosol), o nasal, aunque la vía más adecuado en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se están tratando, y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse, convenientemente, en una forma de dosificación unitaria, y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se administran, convenientemente, en forma de una presentación de pulverización en aerosol, en envases presurizados o nebulizadores. Los compuestos pueden administrar también como polvos que pueden formularse y la composición en polvo puede inhalarse con ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación. Los sistemas de administración preferidos para inhalación son aerosol de inhalación de dosis medida (IDM), que pueden formularse como una suspensión o solución de un compuesto de Fórmula I en los propulsores adecuados, tales como fluorocarbonos o hidrocarburos y aerosol de inhalación de polvo seco (IPS), que pueden formularse como un polvo seco de un compuesto de Fórmula I con o sin excipientes adicionales.

Las formulaciones tópicas adecuadas de un compuesto de fórmula I incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, pomadas, lociones, polvos medicinales, y similares. Las preparaciones tópicas que contienen el componente activo del fármaco pueden mezclarse con una diversidad de materiales de soporte, bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propionato de miristilo PPG2, y similares, que se administrarán en forma de un sistema de administración transdérmico, siendo la administración de dosificación, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de sistemas de administración de tipo liposoma, tal como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearylamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también con polímeros solubles como vehículos farmacéuticos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluyen polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida fenol, polihidroxietilasparamidafenol, o poli-óxido de etileno-polilisina sustituida con restos palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poli-acetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos, de hidrogeles.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también como un suppositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

En el uso práctico, los compuestos de Fórmula I pueden combinarse como el ingrediente activo en mezcla íntima con o solubilización en un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede tomar una gran diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites sencillos, glicéridos fraccionados o modificados químicamente, co-polímeros de polioxietileno-polioxipropileno, alcoholes, agentes superficialmente activos, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones sólidas orales respecto a las preparaciones líquidas. El vehículo puede poseer propiedades especiales para controlar o modificar el perfil de liberación y posterior absorción de la sustancia farmacéutica, incluyendo dichas propiedades, aunque sin limitación auto-emulsión, o disgregación controlada, disolución o solubilización *in vivo*. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean, obviamente, vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, los compuestos de Fórmula I pueden

administrarse también por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración, tales como aquellos descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200 y 4.008.719.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, adecuadas para administración oral, pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, píldoras o comprimidos cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, en forma de polvo o gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite-en-agua o una emulsión líquida de agua-en-aceite. Dichas composiciones pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos farmacéuticos, aunque todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, y después, si fuera necesario, conformar el producto a la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos fabricados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente

superficialmente activo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Pueden prepararse cápsulas de gelatina, duras o blandas, que se llenan con formulaciones de polvo seco o gránulo, o se llenan con una formulación líquida compatible con la carcasa de la cápsula. Deseablemente, cada comprimido contiene de 0,01 a 500 mg, particularmente 0,01, 0,05, 0,1, 0, 5, 1,0, 2,5, 3,0, 5,0, 6,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Y cada píldora o cápsula contiene de aproximadamente 0,01 a 500 mg, particularmente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 3,0, 5,0, 6,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar.

La invención se exemplifica mediante una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se exemplifica mediante una composición farmacéutica preparada combinando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosis puede administrarse en una sola dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Adicionalmente, basándose en las propiedades del compuesto individual seleccionado para la administración y/o las características de la forma de dosificación (es decir, liberación modificada), la dosis puede administrarse menos frecuentemente, por ejemplo, semanalmente, dos veces a la semana, mensualmente, etc. La dosificación unitaria puede ser correspondientemente mayor para la administración menos frecuente.

Cuando se administra por vía transdérmica o mediante una solución intravenosa continua, la administración de la dosificación, por supuesto, será continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas representativas para los compuestos de Fórmula I:

Suspensión Inyectable (I.M.)	mg/ml
Compuesto de Fórmula I	10
Metilcelulosa	5,0
Tween 80	0,5
Alcohol bencílico	9,0
Cloruro de benzalconio	1,0
Agua para inyección hasta un volumen total de 1 ml	

40

Comprimido	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula I	25
Celulosa Microcristalina	415
Povidona	14,0

(continuación)

Comprimido	mg/comprimido
Almidón Pregelatinizado	43,5
Esterato de Magnesio	2,5
	500

Cápsula (Llenado en Seco)	mg/cápsula
Compuesto de Fórmula I	25
Lactosa en Polvo	573,5
Esterato de Magnesio	1,5
	600

Cápsula (Llenado con Líquido)	mg/cápsula
Compuesto de Fórmula I	25
Aceite de cacahuete	575
	600

Cápsula (Llenado con Semi-sólido, mg/cápsula auto-emulsionante)

Compuesto de Fórmula I	25
Gelucire 44/14	575
	600

5

Cápsula (Llenado con Líquido, auto- emulsionante) mg/cápsula

Compuesto de Fórmula I	25
Aceite de Sésamo	125
Cremofor RH40	300
Peceol	150
	600

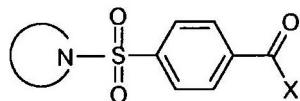
Aerosol	Por bote
Compuesto de Fórmula I	24 mg
Lecitina, NF Líq. Conc.	1,2 mg
Triclorofluorometano, NF	4,025 g
Diclorodifluorometano, NF	12,15 g

Los ejemplos anteriores de formas de dosificación son representativos. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención puede determinarlas un especialista en la técnica.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

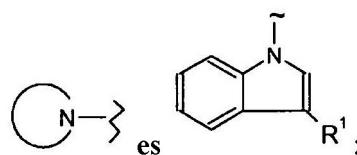
5



Formula I

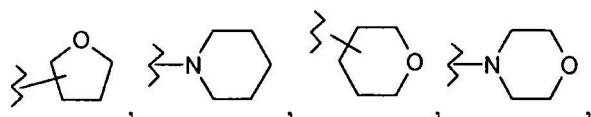
en la que:

10

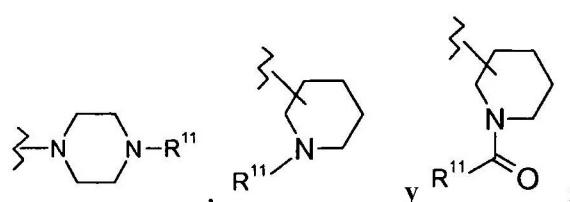
R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno,  
 15 (b) alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) carbonilo, opcionalmente sustituido con heterociclico,  
 (c) heterociclico carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acetilo,  
 (d) metilo, propilo, *n*-butilo o trifluorometilo,  
 (e) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con oxo, hidroxi, metoxi, difluoro o metilo,  
 (f) heterociclico seleccionado entre el grupo que consiste en:

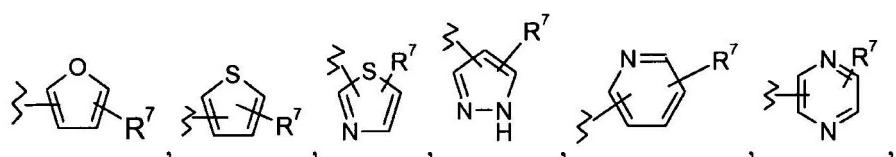
20



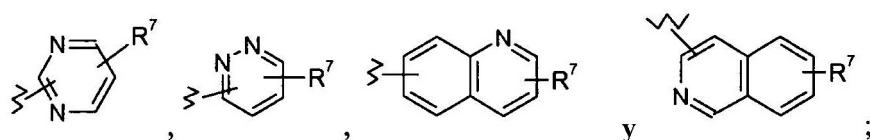
25



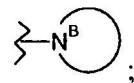
30



35

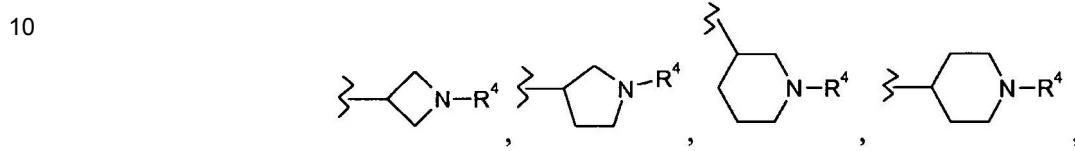


X es  $-\text{NR}^{13}\text{R}^3$  o

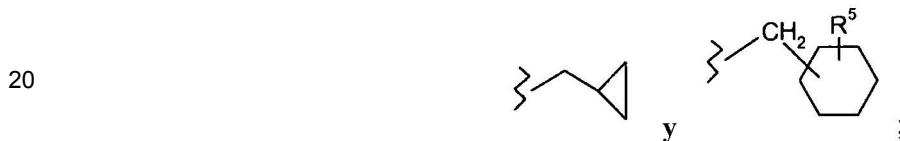


$\text{R}^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en:

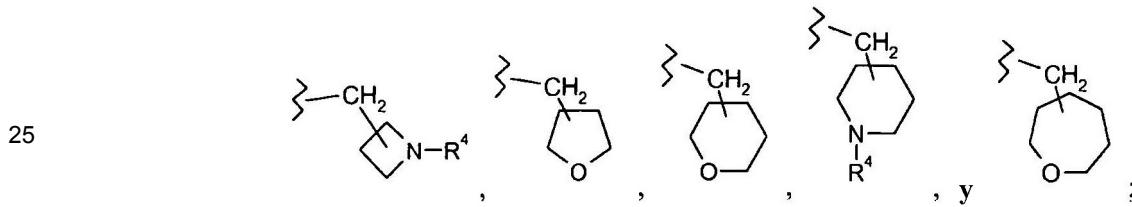
- 5 (a) hidrógeno,  
 (b) alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) opcionalmente sustituido con alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ),  
 (c) cicloalquilo ( $\text{C}_4\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxi, metoxi, amino, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) amino, y dialquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) amino;  
 (d) heterociclico seleccionado entre el grupo que consiste en:



- (e) cicloalquilalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en



- (f) heterocyclalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en:

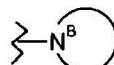
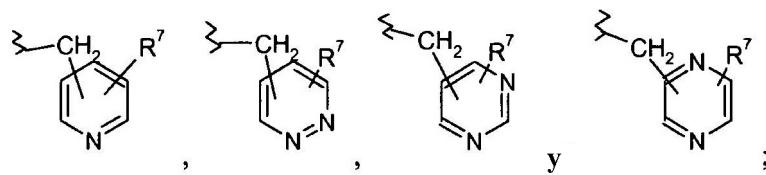


- (g) arilalquilo, que es

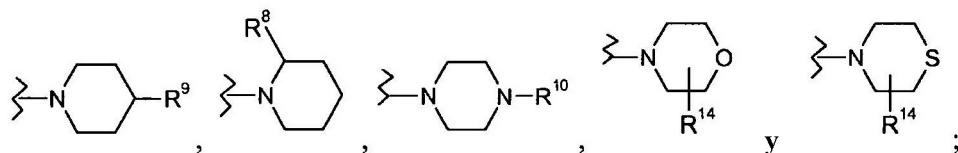
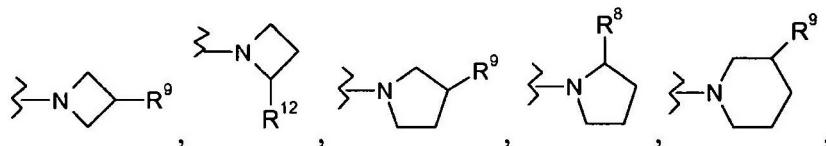


y

- (h) heteroarilalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en:



y es un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en:



R<sup>4</sup> es hidrógeno, fenilo, fluorofenilo, *n*-butiloxicarbonilo o metoxicarbonilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxi o metoxi;

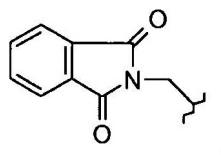
25

cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metoxi, amino, monometilamino, dimetilamino, metoxicarbonilo y dimetilaminocarbonilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, arilo, piridinilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-O-, R<sup>b</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-, aril alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CO-O-;

30

R<sup>9</sup> es hidrógeno, hidroxi, hidroximetilo, acetilo, fluoro, difluoro, oxo, fenilo, bencilo, piridinilo, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-O-, R<sup>a</sup>-NH-, R<sup>b</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-,



35

o (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CO-O-;

R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> es hidrógeno o fenilo;

R<sup>13</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>14</sup> es hidrógeno, metilo, fenilo o acetilo;

R<sup>a</sup> es hidrógeno, metoxicarbonilo, *n*-butiloxicarbonilo o fluorofenilo; y

R<sup>b</sup> es hidrógeno, metoxi, fenilo, fenil alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fluorofenil alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fluorofenilo, piridinilo, fluoropiridinilo, pirimidinilo, metoxicarbonilo, *n*-butiloxicarbonilo, dimetilaminocarbonilo o dimetilaminotiocarbonilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en el que heterociclilo, a menos que se defina en contra, es un sistema de anillo monocíclico, totalmente saturado, que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo,

en el que uno o dos de los átomos en el anillo es un hetero-elemento distinto de carbono y los demás átomos en el anillo son carbono;

5 y en el que arilo, a menos que se defina en contra, es un sistema de anillo aromático, mono- o bi-cíclico, que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

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

N-(4-Fluoro-bencil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida,

N-(5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida,

10 4-(3-Fenil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida,

4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida,

N-(4-Fluoro-bencil)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-indol-1-sulfonil]-benzamida,

N-Ciclopropilmethyl-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida,

4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida, o

15 4-(3-Ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto es 4-(3-ciclopentil-indol-1-sulfonil)-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto es *N*-(4-fluoro-bencil)-4-(3-fenil-indol-1-sulfonil)-benzamida.

20 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en terapia.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de obesidad o un trastorno de la alimentación asociado con una ingesta excesiva de alimentos.

25 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la afección es obesidad.