PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-161163

INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-161163- -00000-0000
Fecha: 2010-12-22 17:20:39 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 632

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO ***7-SULFANILMETIL-, 7-SULFINILMETIL- Y 7-SULFONILMETILINDOLES SUSTITUIDOS Y EL USO DE LOS MISMOS***

CLASIFICACION INTERNACIONAL

SOLICITANTES ***BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT***

DOMICILIO ***BERLIN, ALEMANIA***

APODERADO ***JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS***

Bogotá, D.C.,

25-01-2011

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-161163- -00000-0000

Fecha: 2010-12-22 17:20:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 632

FORMULARIO ÚNICO

ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I [ ] Capitulo II

(2) SOLICITANTE '(71)	Nombre: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** Dirección: **Müllerstr 178, 13353, BERLIN, ALEMANIA** Nacionalidad o domicilio: **BERLIN, ALEMANIA** Lugar de Constitución: **BERLIN, ALEMANIA** Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual: _____ Número:
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 **BOGOTA D.C., COLOMBIA** Teléfono: **2444096** **Fax: 2442496** E-mail	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cuál **Número:** 19.270.955 **T.P.** 43.308 C.S.J. BOGOTA
(4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Dirección: **VER HOJA ANEXA** Nacionalidad o Domicilio:	

(5) **PCT '(86)**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/004305 Fecha: 16 - 06 -09
Publicacion Internacional No. WO 2009/156072 A1 Fecha: 30 - 12 - 09

(6) **Titulo (54)**

7-SULFANILMETIL-, 7-SULFINILMETIL- Y 7-SULFONILMETILINDOLES SUSTITUIDOS Y EL USO DE LOS MISMOS

(7) **Clasificación internacional (51)** 7

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	DE	25/06/2008	10 2008 030 207.4

(9) **Comprobante de pago No.** **Fecha:**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

INVENTORES

1) **KOLKHOF, Peter**
Falkenberg 121, 42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

2) **BRÜNS, Astrid**
Oberer Stiller Winkel 21, 42113 Wuppertal ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

3) **THEDE, Kai** [DE / DE];
Jablonskistr. 26, 10405 Berlín, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

4) **SCHLEMMER, Karl-Heinz**
Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

5) **HILLISCH, Alexander**
Stöckerberg 3-5, 42651 Solingen, ALEMANIA
Nacionalidad: Austriaca

6) **LANG, Dieter**
Wimmersberger Str, 60, 42553 Velbert, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

7) **GERISCH, Michael**
Schlieffenstr. 88, 42329 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

8) **GOLLER, Andreas**
Falkenberg 42, 42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

9) **GROSSER, Rolf**
Gellertstr. 9, 51373 Leverkusen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

10) **SCHMECK, Carsten**
Carl-Friedrich-Goerdeler-Str. 24, 45472 Mülheim, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

11) **WOLTERING, Elisabeth**
Narzissenweg 1 B, 40723 Hilden, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

12) **PRIEN, Olaf**
Lützenstr. 12, 10711 Berlin, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

13) **PAULSEN, Holger**
Dietrich-Bonhoeffer-Str. 19, 40724 Hilden, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

14) **KERN, Armin**
Am Brucher Häuschen 105, 42109 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

(10)

ANEXOS

[X]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[ ]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[X]	Poderes, si fuere el caso.
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones
[X]	Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripcion, reivindicaciones, dibujos)
[ ]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripcion, reivindicaciones, dibujos)
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[ ]	Traduccion del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
[ ]	Arte final 12X12 cm.
[ ]	De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
[ ]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
[ ]	Otros: Informe de Busqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
[X]	**Publicacion Internacional No. WO 2009/156072 A1**

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA: _____

C.C. 19.270.955 BOGOTA T.P. 43.308 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

AP 2025

1632 6 N+DP4

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales –Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalía a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

The Undersigned José Antonio Hernández Rodríguez, citizen, adult and living in Spain, in my position of legal Representative of the company
with headquarters in
which was initially incorporated at Japan, grant ample an sufficient power of attorney to: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** and/or **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all tipes of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotipe, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intelectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to aprove exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.
For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.
The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.
Sincerely,

==========

ID Card No.==== issued in ==========

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:
The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading José Antonio Hernández Rodríguez is authentic: that signer is (Authorised signanory) of Bayer Schering Pharma AG and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Leverkusen, Germany.
All the foregoing facts are know to the Notary due to this having examined the respective documents to which he, the Notary, attests.
Granted and signed, at ==========
========== 200

Notary Public. ==========

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a Usted José Antonio Hernández Rodríguez, ciudadano español, mayor de edad y vecino de Madrid, ES, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Schering Pharma AG** domiciliada en Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania, y constituida inicialmente en Estados Unidos, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.
Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.
Atentamente,

3371530Y
DNI

Madrid
expedido en

Certificación Notarial:
El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice José Antonio Hernández Rodríguez es auténtica: que el firmante es (Firmante autorizado) de Bayer Schering Pharma AG, que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Leverkusen, Alemania.
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en Madrid el 18 de julio de 2008

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.

COMO NOTARIO 29 DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON SU ORIGINAL CON QUIEN HA SIDO CONFRONTADO
23 SEP 2010
LUIS H. LOPEZ BARRETO
NOTARIO 29 ENCARGADO
BOGOTA D.C.

LE../ /

..//GITIMACIÓN: Yo, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de Madrid con residencia en esta Capital: ----------

Conozco y considero legítima la firma que antecede de **José Antonio Hernández Rodríguez.** Y que he levantado acta del presente documento , con el número **1.632** de mi protocolo, a los efectos del artículo 207 del reglamento Notarial. En Madrid a veintiuno de julio de dos mil ocho. DOY FE.=.

SELLO DE LEGITIMACIONES Y LEGALIZACIONES

CONSEJO GENERAL DEL NOTARIADO ESPAÑOL
NOTARIADO EUROPA
NIHIL PRIUS FIDE
0127425271

COLEGIO NOTARIAL DEL TERRITORIO MADRID
VEINTE CÉNTIMOS
0127667158

Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. Pais: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por D. Santiago Rubio Liniers
3. Actuando en calidad de *NOTARIO*
Se halla sellado/timbrado con *el de su Notaría*
CERTIFICADO
5. En Madrid 6. El 29 JUL. 2008
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid
Con el número 55758
8. Sello/timbre: 10. Firma:

Don Gonzalo de la Mata Posadas
Firma delegada del Decano

COMO NOTARIO DE ESTE CÍRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA ESTÁ DE CONFORMIDAD CON SU ORIGINAL CON QUE HA SIDO CONFRONTADA
23 SEP 200
LUIS A. LOPEZ BARRERO
NOTARIO 29 ENCARGADO
BOGOTA D.C.

JP

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2009/004305

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents, Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)* 11 August 2009 (11.08.2009)	
Applicant's or agent's file reference BHC081023-WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2009/004305	International filing date *(day/month/year)* 16 June 2009 (16.06.2009)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 25 June 2008 (25.06.2008)
Applicant BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
25 June 2008 (25.06.2008)	10 2008 030 207.4	DE	06 July 2009 (06.07.2009)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Yolaine Cussac
e-mail PT05.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 05

7-SULFANILMETIL-, 7-SULFINILMETIL- Y 7-SULFONILMETILINDOLES SUSTITUIDOS Y EL USO DE LOS MISMOS

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 7-sulfanilmetil-, 7-sulfinilmetil- y 7-sulfonilmetilindol, a procedimientos para la preparación de los mismos, al uso de los mismos solos o en combinaciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, y al uso de los mismos para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.

La aldosterona desempeña un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis de fluidos y electrolito promocionando, en el epitelio del nefrón distal, la retención de sodio y la secreción de potasio, contribuyendo así a mantener el volumen extracelular constante y regulando de este modo la presión sanguínea. Junto a esto, la aldosterona desempeña efectos directos en la estructura y función del sistema cardiaco y vascular, pero los mecanismos subyacentes de los mismos aún no se han explicado completamente. [R.E. Booth, J.P. Johnson, J.D. Stockand, *Adv. Physiol. Educ.* 26 (1), 8-20 (2002)].

La aldosterona es una hormona esteroide que se forma en la corteza adrenal. Su producción está regulada indirectamente muy sustancialmente en función del flujo sanguíneo renal. Cualquier reducción en el flujo sanguíneo renal conduce a la liberación en el riñón de la enzima renina en la sangre circulante. Esto activa a su vez la formación de angiotensina II, que por una parte tiene un efecto constrictivo en los vasos sanguíneos arteriales, pero por otra parte también estimula la formación de aldosterona en la corteza cerebral. Por tanto, el riñón actúa como sensor de presión sanguínea y, con ello,

indirectamente, como sensor de volumen, en la sangre circulante y contrarresta, mediante el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, las pérdidas críticas de volumen aumentando por una parte la presión sanguínea (efecto de angiotensina II), y por otra parte, reequilibrando el estado de llenado del sistema vascular mediante el aumento de la reabsorción de sodio y agua en el riñón (efecto de la aldosterona).

Este sistema de control puede verse afectado patológicamente de diversas formas. De este modo una reducción crónica en el flujo de sangre renal (por ejemplo, como consecuencia de un fallo cardiaco y la congestión de sangre en el sistema venoso provocada con éste) conduce a una liberación crónicamente excesiva de aldosterona. A su vez, esto es seguido por una expansión del volumen sanguíneo y aumenta con ello la debilidad del corazón por un suministro excesivo de volumen al corazón. Congestión de sangre en los pulmones con interrupción de la respiración y formación de edema en la extremidades, y ascitis y efusiones pleurales pueden ser la consecuencia; además disminuye más el flujo sanguíneo renal. Además, el efecto de exceso de aldosterona conduce a una reducción en la concentración de potasio en la sangre y en el fluido extracelular. En los músculos del corazón que han sido dañados previamente por otro motivo, se pueden inducir arritmias cardiacas con un resultado mortal si hay una desviación por debajo de un nivel mínimo crítico. Esto es probablemente una de las principales causas de la *muerte cardiaca súbita* que sucede frecuentemente en pacientes con fallo cardiaco.

Adicionalmente, la aldosterona se cree que es también responsable de una serie de procesos de remodelación del miocardio, que se observan típicamente en el fallo cardiaco. Por tanto el *hiperaldosteronismo* es un

componente crucial en la patogénesis y el pronóstico del fallo cardiaco que puede ser inducido originalmente por diversos tipos de daño tales como, por ejemplo, un infarto de miocardio, una inflamación de miocardio o presión sanguínea elevada. Este supuesto está soportada por el hecho de que hubo una marcada reducción en mortalidad general en estudios clínicos diversos en grupos de pacientes con fallo cardiaco crónico e infarto de miocardio post-agudo con el uso de antagonistas de aldosterona [B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme y col., *N. Engl. J. Med.* 341, 709-717 (1999); B. Pitt, W. Remme, F. Zannad y col., *N. Engl. J. Med.* 348, 1309-1321 (2003)]. Fue posible conseguir esto, entre otras cosas, con la reducción de la incidencia de muerte cardiaca súbita.

De acuerdo con estudios recientes se ha encontrado también que un número no despreciable de pacientes que sufren hipertensión esencial tienen la denominada variante normocalémica de hiperaldosteronismo primario [prevalencia de hasta el 11 % de todos los hipertensivos: L. Seiler y M. Reincke, *Der Aldosteron-Renin-Quotient bei sekundärer Hypertonie*, Herz 28, 686-691 (2003)]. El mejor procedimiento de diagnóstico para hiperaldosteronismo normocalémico es el cociente de aldosterona/renina de las concentraciones en plasma correspondientes, de modo que se pueden diagnosticar y eventualmente tratar aumentos relativos en aldosterona en relación con las concentraciones de renina en plasma. Por esta razón, un hiperaldosteronismo diagnosticado en relación con hipertensión esencial es un punto de partida para una terapia causal y profilácticamente valiosa.

Mucho menos común que los tipos de hiperaldosteronismo detallados anteriormente son los estados patológicos en los que el deterioro se encuentra

bien en las mismas células de la glándula adrenal que producen hormonas, o bien el número o masa de las mismas se ve aumentado por hiperplasia o proliferación. Los adenomas o hiperplasias difusas de la corteza adrenal son la causa más común del hiperaldosteronismo primario designado como *síndrome de Conn's,* los síntomas relevantes del mismo son hipertensión y alcalosis hipocalémica. También aquí la prioridad es, junto a la eliminación quirúrgica del tejido enfermo, la terapia médica con antagonistas de aldosterona [H.A. Kühn y J. Schirmeister (Editors), *Innere Medizin*, 4ª edición, Springer Verlag, Berlín, 1982].

Otro estado patológico asociado típicamente con un aumento de la concentración de aldosterona en plasma es cirrosis hepática avanzada. La causa del aumento de aldosterona en este caso es principalmente la degradación restringida de aldosterona resultante del deterioro de la función hepática. La sobrecarga de volumen, edema e hipocalemia son las consecuencias típicas que se pueden aliviar satisfactoriamente en la práctica clínica con antagonistas de aldosterona.

La actividad de la aldosterona está mediada por el receptor mineralocorticoide que tiene una localización intracelular en las células diana. Un receptor que está íntimamente relacionado con el receptor mineralocorticoide es el receptor glucocorticoide mediante el cual está mediada la actividad de glucocorticoides (por ejemplo, cortisona, cortisol o corticosterona). El receptor mineralocorticoide se une no sólo a la aldosterona sino también a glucocorticoides endógenos [Funder JW. *Hypertension.* 47, 634-635 (2006)]. Esta interacción del receptor mineralocorticoide con glucocorticoides parece cumplir igualmente un papel importante, pero la

mayoría de las veces inapreciado, en la patofisiología de trastornos cardiacos. Además, se sugiere que hay una interacción entre receptores mineralocorticoides y glucocorticoides, por ejemplo, en la forma de formación de heterodímero, que podría estar implicado en el desarrollo de trastornos cardiovasculares [Liu W, Wang J, Sauter NK, Pearce D. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 92, 12480-12484 (1995)].

Los antagonistas de aldosterona disponibles hasta la fecha, como la aldosterona propiamente, tienen una estructura esteroide básica. La utilidad de tales antagonistas *esteroideos* está limitada por sus interacciones con los receptores de otras hormonas esteroides, de forma particular de testosterona y progesterona, que en algunos casos conduce a efectos secundarios considerables tales como ginecomastia e impotencia y a la interrupción de la terapia [M.A. Zaman, S. Oparil, D.A. Calhoun, *Nature Rev. Drug Disc.* 1, 621-636 (2002)].

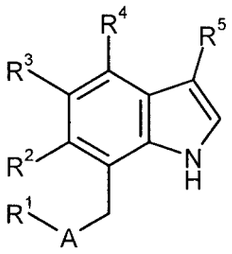
La identificación de antagonistas del receptor mineralocorticoide no esteroideos, potentes, que muestran una mejor selectividad de forma particular en relación con los receptores de andrógeno (testosterona) y progesterona proporciona la posibilidad de alcanzar una ventaja terapéutica distinta [cf. M.J. Meyers y X. Hu, *Expert Opin. Ther. Patents* 17 (1), 17-23 (2007)].

Por tanto es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que actúan como antagonistas del receptor mineralocorticoide, potentes, que sean selectivos en relación con los receptores de andrógeno (testosterona) y progesterona, y muestren un mejor perfil de efectos secundarios comparados con compuestos conocidos en la técnica anterior, y de este modo se puedan usar para el tratamiento de trastornos, especialmente

de trastornos cardiovasculares.

Se desvelan derivados de ácido indol-3-il(fenil)acético como antagonistas del receptor de endotelina en el documento WO 97/43260 y derivados de ácido α-amino(indol-3-il)acético con un efecto antidiabético en el documento WO 90/05721. Los documentos WO 2004/067529, WO 2005/092854 y M. G. Bell, *J. Med. Chem.* **2007**, 50 (26), 6443-6445 describen diversos derivados de indol sustituidos en la posición 3 como moduladores de receptores de hormona esteroide. Los documentos WO 2007/062994 y WO 2005/118539 reivindican 3-(3-amino-1-arilpropil)indoles para el tratamiento de depresión y estados de ansiedad. El documento WO 2007/040166 reivindica derivados de pirrol condensados como moduladores del receptor glucocorticoide que tienen efectos anti-inflamatorios y antidiabéticos. Los documentos WO 2007/070892 y WO 2008/019357 describen indoles sustituidos para el tratamiento de ansiedad, dolor, trastornos inflamatorios y deterioros cognitivos. El documento WO 2008/157740 describe indoles distintamente sustituidos, entre otras cosas para el tratamiento del dolor y de los trastornos inflamatorios. Se describen derivados de 3-(indol-3-il)-3-fenilpropionitrilo, entre otros, en los documentos US 2 752 358, US 2 765 320 y US 2 778 819. Se describe la preparación de indoles no sustituidos en la posición 2 en los documentos WO 98/06725 y US 5.808.064. La preparación de derivados de 2-(indol-3-il)-2-feniletanol se describe, entre otros, en M.L. Kantam y col., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (35), 6213-6216.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

A representa –S-, –S(=O)– o –S(=O)$_2$–,

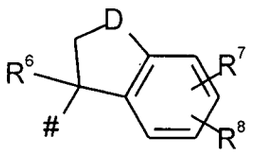
R^1 representa alquilo (C_1-C_4) o ciclopropilo,

R^2 representa hidrógeno, flúor o cloro,

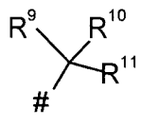
R^3 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^4 representa hidrógeno o flúor,

R^5 representa un grupo de fórmula



o



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

D representa –CH_2-, -O-, -CH_2-CH_2- o –CH_2-O-,

R^6 representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6),

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo y ciano,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, hidroxilo y ciano,

R^7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo o alcoxi (C_1-C_4),

R^8 representa hidrógeno, halógeno, metilo o trifluorometilo,

R^9 representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en el que fenilo, naftilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y trifluorometiltio,

o

en el que dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes de un anillo de fenilo forman juntos un grupo de fórmula -O-CH_2-O-, -O-CHF-O-, -O-CF_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- o -O-CF_2-CF_2-O-,

R^{10} representa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o fenilo,

en el que alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo y ciano,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados uno de otro del

grupo de flúor, hidroxilo y ciano,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y trifluorometiltio,

R^{11} representa hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo o ciclopropilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son compuestos según la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y citados como ejemplos de realización a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereómeros). La presente invención se refiere por tanto a enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

En caso de que los compuestos según la invención puedan aparecer en formas tautómeras la presente invención comprende todas las formas

tautómeras.

Sales que son preferentes en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos según la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención incluyen sales de bases convencionales tales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en

estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Los hidratos son solvatos preferentes en el contexto de la presente invención.

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que durante su tiempo de residencia en el cuerpo se transforman en compuestos según la invención (por ejemplo, por metabolismo o hidrólisis).

En el contexto de la presente invención los sustituyentes tienen, en tanto no se especifique de otro modo, el siguiente significado:

Alquilo representa en el contexto de la invención un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un radical alquilo lineal o ramificado que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. Se puede citar a modo de ejemplo y preferiblemente: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-etilpropilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Cicloalquilo representa en el contexto de la invención un carbociclo monocíclico saturado que tiene de 3 a 7 ó 3 a 6 átomos de carbono anulares. Se puede citar a modo de ejemplo y preferiblemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcoxi representa en el contexto de la invención un radical alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Se puede citar a modo de ejemplo y preferiblemente: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi y *terc*-butoxi.

Heteroarilo representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático monocíclico o, dado el caso, bicíclico (sistema heteroaromático) que tiene un total de 5 a 10 átomos de anillo que comprende hasta tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes de las series N, O y/o S y está unido por un átomo de carbono del anillo, o dado el caso, por un átomo de nitrógeno del anillo. Se puede citar a modo de ejemplo: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridacinilo, piracinilo, triacinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirazolo[3,4-b]piridinilo.

Halógeno incluye en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Son preferentes flúor, cloro y bromo, y son particularmente peferentes flúor y cloro.

En las fórmulas del grupo posible para R^5, R^9, R^{10} y R^{11}, el punto final de la línea donde hay un signo #, *, ## o ### no representa un átomo de carbono o un grupo CH_2, pero forma parte del enlace con el átomo que se designa en cada caso y al que están unidos respectivamente R^5, R^9, R^{10} y R^{11}.

Si los radicales en los compuestos según la invención están sustituidos, los radicales pueden estar sustituidos una o más veces, a menos que se indique de otra forma. En el contexto de la presente invención todos los radicales que se encuentran más de una vez tienen un significado mutuamente independiente. Es preferente la sustitución con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes. Es muy particularmente preferente la sustitución con un

sustituyente.

Se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa –S-, –S(=O)– o –$S(=O)_2$–,

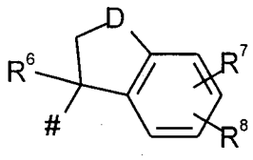
R^1 representa alquilo (C_1-C_4) o ciclopropilo,

R^2 representa hidrógeno, flúor o cloro,

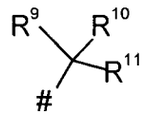
R^3 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^4 representa hidrógeno o flúor,

R^5 representa un grupo de fórmula



o



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

D representa –CH_2-, -O-, -CH_2-CH_2- o –CH_2-O-,

R^6 representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6),

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo y ciano,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, hidroxilo y ciano,

R^7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo o

alcoxi (C_1-C_4),

R^8 representa hidrógeno, halógeno, metilo o trifluorometilo,

R^9 representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en el que fenilo, naftilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi y trifluorometiltio,

o

en el que dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes de un anillo de fenilo forman juntos un grupo de fórmula -O-CH_2-O-, -O-CHF-O-, -O-CF_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- o -O-CF_2-CF_2-O-,

R^{10} representa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o fenilo,

en el que alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo y ciano

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, hidroxilo y ciano,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4),

trifluorometoxi y trifluorometiltio,

R^{11} representa hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$,

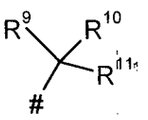
R^1 representa metilo o etilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa fenilo, naftilo o benzotienilo,

en el que fenilo, naftilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo y metoxi,

o

en el que dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes de un anillo de fenilo forman juntos un grupo de fórmula $-O-CH_2-O-$ o $-O-CF_2-O-$,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, ciclopropilo, 1-cianocicloprop-2-ilo, 1-hidroxiciclopropilo o fenilo,

en los que 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo y 1-hidroxiciclopropilo pueden estar sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano y metilo,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa –S(=O)– o –$S(=O)_2$–,

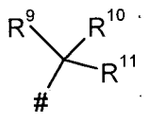
R^1 representa metilo o etilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa fenilo, naftilo o benzotienilo,

en el que fenilo, naftilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo y trifluorometilo,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-

3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropil-2-ilo, 1-hidroxiciclopropil-2-ilo o fenilo, en los que 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropil-2-ilo y 1-hidroxiciclopropil-2-ilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano y metilo,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa –S(=O)– o $–S(=O)_2–$,

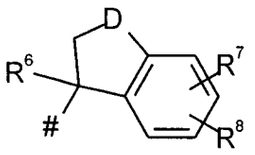
R^1 representa metilo o etilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

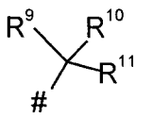
R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



o



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

D representa $-CH_2-$ o $-CH_2-O-$,

R^6 representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6),

en el que alquilo (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_6) pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y ciano,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_6) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y ciano,

R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

R^8 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

R^9 representa fenilo, naftilo o benzotienilo,

en el que fenilo, naftilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo y metoxi,

o

en el que dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes de un anillo de fenilo forman juntos un grupo de fórmula -O-CH_2-O- o -O-CF_2-O-,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, cicloalquilo (C_3-C_7) o fenilo,

en los que 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo y cicloalquilo (C_3-C_7) pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y ciano,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano y metilo,

R^{11} representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa –S(=O)– o $–S(=O)_2–$,

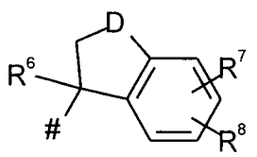
R^1 representa metilo o etilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

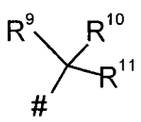
R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



o



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

D representa $–CH_2-$ o $–CH_2-O-$,

R^6 representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6),

en la que alquilo (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_6) pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y ciano,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_6) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y ciano,

R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

R^8 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

R^9 representa fenilo, naftilo o benzotienilo,

en el que fenilo, naftilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo y trifluorometilo,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, cicloalquilo (C_3-C_7) o fenilo,

en los que 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-

hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo y cicloalquilo (C_3-C_7) pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en la que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y ciano,

y

en la que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano y metilo,

R^{11} representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

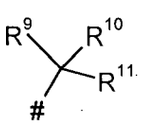
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula

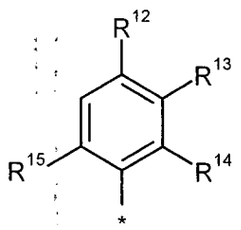


en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13}, R^{14} y R^{15} sea hidrógeno,

R^{10} representa ciclopropilo,

en el que ciclopropilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que ciclopropilo puede estar sustituido con un sustituyente ciano,

R^{11} representa metilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da particular preferencia también en el contexto de la presente

invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

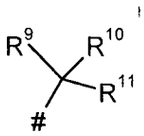
R^1 representa metilo o etilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa fenilo o benzotienilo,

en el que fenilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{10} representa ciclopropilo,

en el que ciclopropilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que ciclopropilo puede estar sustituido con un sustituyente ciano,

R^{11} representa metilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da particular preferencia también en el contexto de la presente

invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

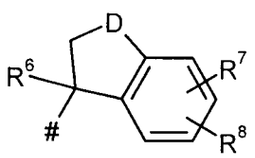
R^1 representa metilo o etilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

D representa $-CH_2-$,

R^6 representa metilo, etilo o ciclopropilo,

R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^8 representa hidrógeno, flúor o cloro,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da particular preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

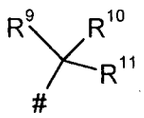
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula

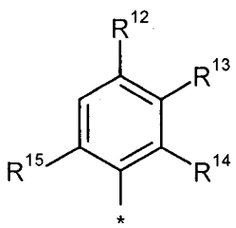


en la que

\# representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13}, R^{14} y R^{15} sea hidrógeno,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo o 1-cianoprop-3-ilo,

R^{11} representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da particular preferencia también en el contexto de la presente

invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

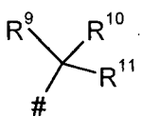
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula

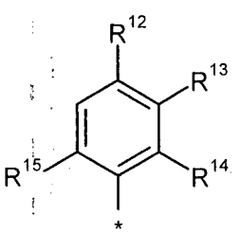


en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

y

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

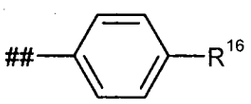
R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13}, R^{14} y R^{15} sea hidrógeno,

R^{10} representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión a $-CR^9R^{11}$,

y

R^{16} representa flúor o cloro,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da particular preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

R^1 representa metilo o etilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa fenilo o benzotienilo,

en el que fenilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{10} representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor y cloro,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da particular preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

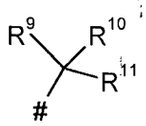
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa fenilo o benzotienilo,

en el que fenilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del

grupo de flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{10} is 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo o 1-cianoprop-3-ilo,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da particular preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

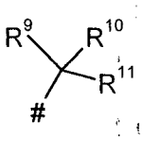
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula

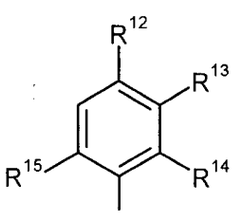


en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13}, R^{14} y R^{15} sea hidrógeno,

R^{10} representa ciclopropilo,

en el que ciclopropilo puede estar sustituido con un sustituyente ciano,

o

en el que ciclopropilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da particular preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

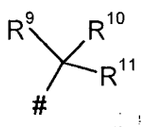
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula

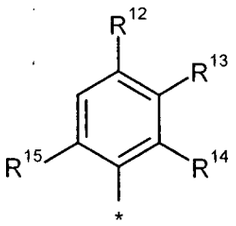


en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13}, R^{14} y R^{15} sea hidrógeno,

R^{10} representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión a $-CR^9R^{11}$,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da particular preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

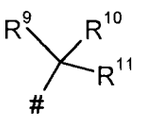
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula

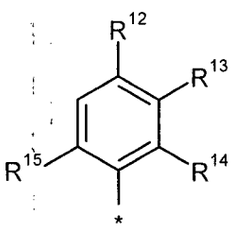


en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

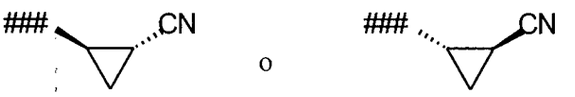
R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13}, R^{14} y R^{15} sea hidrógeno,

R^{10} representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión a $-CR^9R^{11}$,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

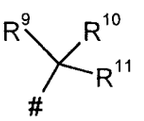
Se da particular preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que A representa –S-, –S(=O)– o –$S(=O)_2$.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que A representa –S(=O)–.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que A representa –$S(=O)_2$–.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en el que fenilo, naftilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

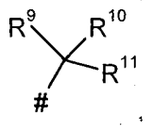
independientemente uno de otro del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi y trifluorometiltio,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo o 1-cianoprop-3-ilo,

R^{11} representa hidrógeno.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa fenilo, naftilo o benzotienilo,

en el que fenilo, naftilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo y trifluorometilo,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-

hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropil-2-ilo, 1-hidroxiciclopropil-2-ilo o fenilo, en los que 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropil-2-ilo y 1-hidroxiciclopropil-2-ilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

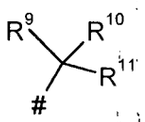
y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano y metilo,

R^{11} representa hidrógeno.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa fenilo, naftilo o benzotienilo,

en el que fenilo, naftilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo y trifluorometilo,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropil-2-ilo, 1-hidroxiciclopropil-2-ilo o fenilo, en los que 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropil-2-ilo y 1-hidroxiciclopropil-2-ilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano y metilo,

R^{11} representa metilo.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que R^{11} representa hidrógeno.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que R^{11} representa metilo.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que R^{11} representa metilo, etilo o ciclopropilo.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que R^{10} representa ciclopropilo.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

R^{10} representa ciclopropilo,

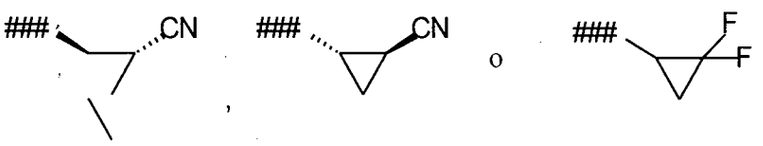
donde ciclopropilo puede estar sustituido con un sustituyente ciano,

o

donde ciclopropilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

R^{10} representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión a $-CR^9R^{11}$.

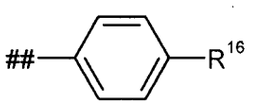
Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

R^{10} representa fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano y metilo.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

R^{10} representa un grupo de fórmula



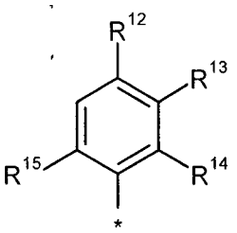
en la que

representa el punto de unión a $-CR^9R^{11}$,

R^{16} is flúor o cloro.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13}, R^{14} y R^{15} sea hidrógeno.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

R^9 representa fenilo, naftilo o benzotienilo,

en el que fenilo, naftilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo y trifluorometilo.

Se da preferencia también en el contexto de la presente invención a compuestos de fórmula (I) en la que

R^9 representa fenilo o benzotienilo,

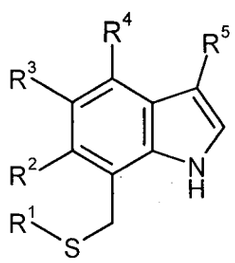
en el que fenilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, metilo y trifluorometilo.

Las definiciones de radicales indicadas de forma específica en las combinaciones respectivas o combinaciones preferentes de radicales están reemplazadas según se desee independientemente de las combinaciones particulares indicadas para los radicales también por definiciones de radicales de otras combinaciones.

Las combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes citados anteriormente son muy particularmente preferentes.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos según la invención de fórmula (I), caracterizado porque

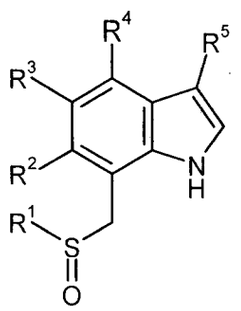
[A] se hace reaccionar un derivado de indol de fórmula (I-1)



(I-1),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

en un disolvente inerte con un agente oxidante adecuado, preferiblemente ácido *meta*-cloroperbenzoico, dando un compuesto de fórmula (I-2)

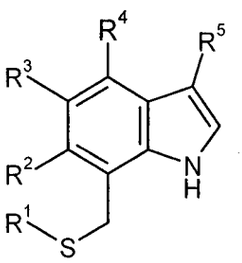


(I-2),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

o

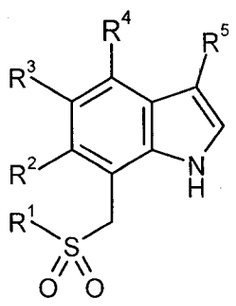
[B] se hace reaccionar un derivado de indol de fórmula (I-1)



(I-1),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados anteriormente indicados,

en un disolvente inerte con un agente oxidante adecuado, preferiblemente ácido *meta*-cloroperbenzoico, dando un compuesto de fórmula (I-3)

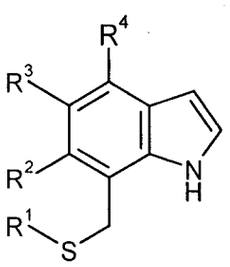


(I-3),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

o

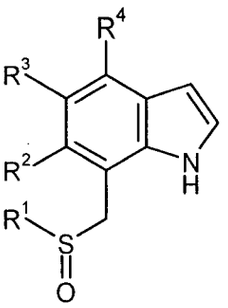
[C] se oxida un derivado de indol de fórmula (II)



(II),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

en un disolvente inerte con un agente oxidante adecuado, preferiblemente ácido *meta*-cloroperbenzoico, dando un compuesto de fórmula (II-2)



(II-2),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

haciéndose reaccionar después este último en un disolvente inerte en presencia de un ácido y/o ácido de Lewis adecuado con un compuesto de fórmula (XI)

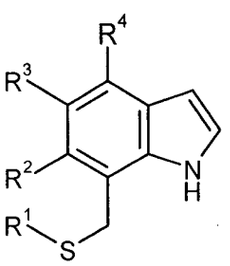
$$R^5\text{—OH} \quad \text{(XI)},$$

en la que R^5 tiene el significado indicado anteriormente,

dando un compuesto de fórmula (I-2),

o

[D] se oxida un derivado de indol de fórmula (II)

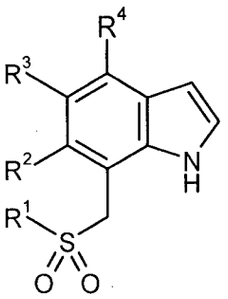


(II),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

en un disolvente inerte con un agente oxidante adecuado, preferiblemente ácido *meta*-cloroperbenzoico dando un compuesto de

fórmula (II-3)



(II-3),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

haciéndose reaccionar este último en un disolvente inerte en presencia de un ácido y/o ácido de Lewis adecuado con un compuesto de fórmula (XI)

$$R^5\text{—OH} \quad \text{(XI)},$$

en la que R^5 tiene el significado indicado anteriormente,

dando un compuesto de fórmula (I-3),

y dado el caso los compuestos resultantes de fórmula (I-2) o (I-3) se separan mediante procedimientos conocidos por un especialista en la técnica en sus enantiómeros y/o diastereómeros, y/o se transforman con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los compuestos de fórmulas (I-1), (I-2) y (I-3) juntos forman el grupo de compuestos según la invención de fórmula (I).

Son disolventes adecuados para las reacciones (I-1) → (I-2) ó (I-3) y (II) → (II-2) ó (II-3) todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Estos incluyen cetonas tales como acetona y

metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y *terc*-butanol, ésteres tales como acetato de etilo o acetato de butilo, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano y clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes anteriormente citados. Se usa preferiblemente diclorometano.

Agentes oxidantes adecuados para las reacciones (I-1) → (I-2) o (I-3) y (II) → (II-2) o (II-3) son agentes oxidantes tales como peróxido de *terc*-butilo, ácido *meta*-cloroperbenzoico, y agentes oxidantes inorgánicos tales como peróxido de hidrógeno, OXONE (nº CAS 37222-66-5) o perrutenato de tetrabutilamonio junto con óxido de N-metilmorfolina (TPAP/NMO). Se usa preferiblemente ácido meta-cloroperbenzoico.

Se puede usar el agente oxidante para la reacción (I-1) → (I-2) y (II) → (II-2) en una cantidad de 1 a 1,2 mol, preferiblemente de 1 a 1,05 mol, en base a 1 mol del compuesto de fórmula (I-1) o (II).

Se puede usar el agente oxidante para las reacciones (I-1) → (I-3) y (II) → (II-3) en una cantidad de 2 a 4 mol, preferiblemente de 2 a 2,2 mol, en base a 1 mol del compuesto de fórmula (I-1) o (II).

Las reacciones (I-1) → (I-2) ó (I-3) y (II) → (II-2) o (II-3) tienen lugar en general en un intervalo de temperatura que varía de -78° C a +50° C, preferiblemente en el intervalo de -20° C a +50° C, de forma particular de 0° C a +30° C. La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o

reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Por lo general se lleva a cabo a presión atmosférica.

Disolventes adecuados para las etapas de procedimiento (II-2) + (XI) → (I-2) y (II-3) + (XI) → (I-3) son todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Estos incluyen éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, alcoholes primarios tales como metanol, etanol, n-propanol y n-butanol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano y clorobenceno, o disolventes apróticos polares tales como dimetilformamide (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP) y acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se usan preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano y tolueno.

Ácidos adecuados para la etapa de procedimiento (II-2) + (XI) → (I-2) y (II-3) + (XI) → (I-3) son ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido metanosulfónico o ácido clorhídrico. Se usa preferiblemente ácido trifluoroacético. Se puede usar el ácido en esta reacción en una cantidad de 0,9 a 2,0 mol, preferiblemente de 1 a 1,2 mol, en base a 1 mol del compuesto de fórmula (II).

Ácidos de Lewis adecuados para la etapa de procedimiento (II-2) + (XI) → (I-2) y (II-3) + (XI) → (I-3) son complejo de trifluoruro de boro-dietiléter, nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN), cloruro de estaño (II), perclorato de litio, cloruro de cinc (II), cloruro de indio (III) o bromuro de indio (III). Se usa preferiblemente cloruro de indio (III). El ácido de Lewis se puede usar en esta reacción en una cantidad de 0,2 a 2,0 mol, preferiblemente de 0,7 a 1,2 mol,

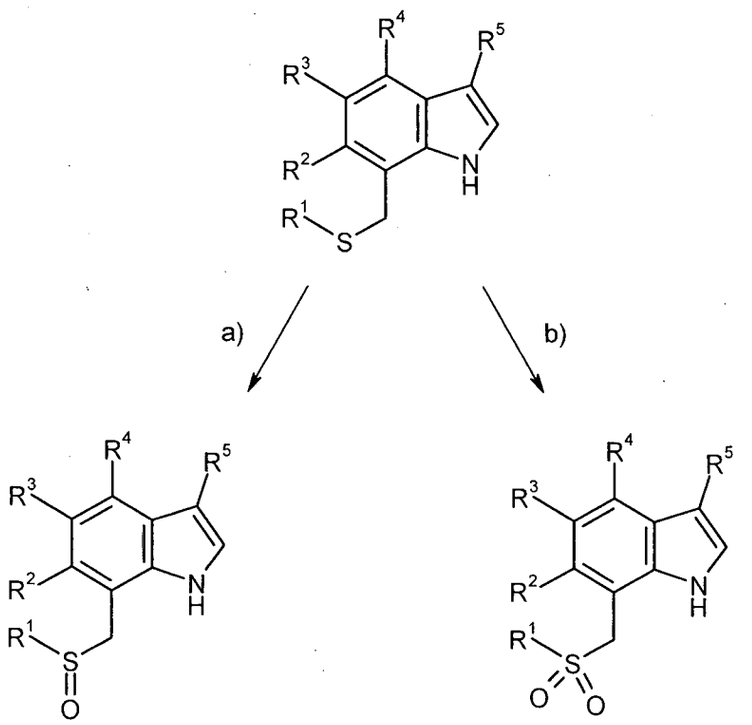
en base a 1 mol del compuesto de fórmula (II).

Las reacciones (II-2) + (XI) → (I-2) y (II-3) + (XI) → (I-3) se pueden llevar a cabo también dado el caso usando una mezcla de ácido y ácido de Lewis, con preferencia en este caso por ácido trifluoroacético y cloruro de indio (III). Se pueden usar el ácido y ácido de Lewis en una relación de 1:99 a 99:1, preferiblemente de 2:1 a 4:3.

La reacción tiene lugar cuando se usan ácidos por lo general en un intervalo de temperatura de -40° C a +40° C, preferiblemente de 0° C a +30° C, y cuando se usan ácidos de Lewis por lo general en un intervalo de temperatura de +20° C a +150° C, preferiblemente de +40° C a +100° C.

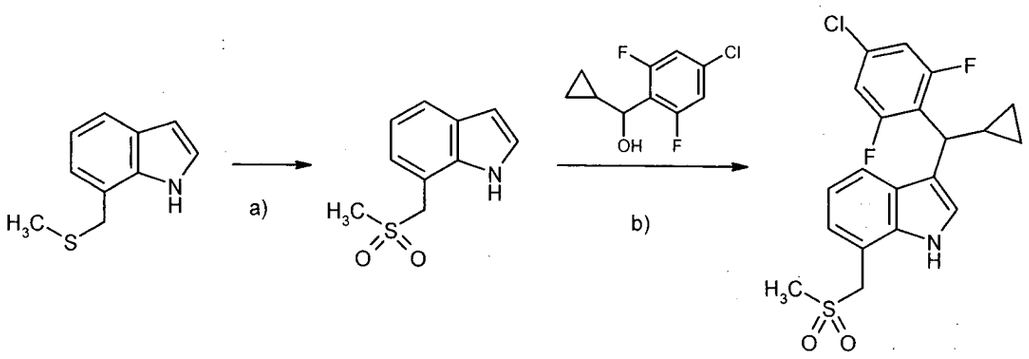
El procedimiento descrito se ilustra por medio de los siguientes esquemas:

Esquema 1



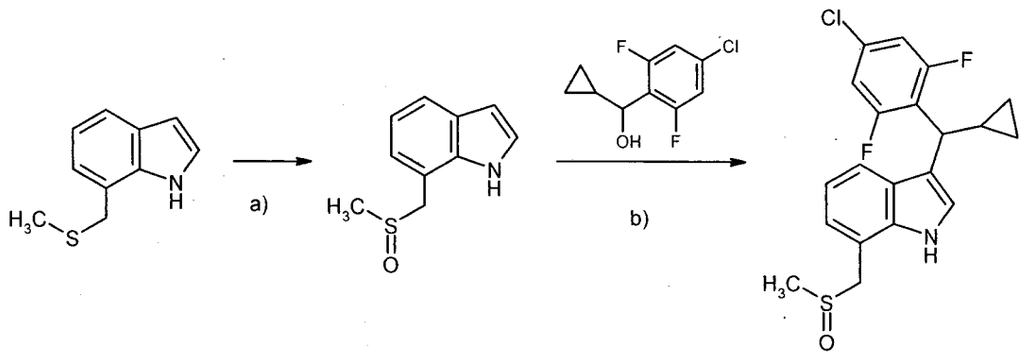
[a): 1 eq. de ácido *meta*-cloroperbenzoico, 0° C → TA, CH_2Cl_2; b): 2,2 eq. de ácido *meta*-cloroperbenzoico, 0° C → TA, CH_2Cl_2].

Esquema 12



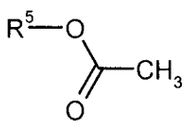
[a): 2 eq. de ácido *meta*-cloroperbenzoico, CH_2Cl_2, 0° C → TA; b): ácido trifluoroacético, CH_2Cl_2, TA].

Esquema 13



[a): 1 eq. de ácido *meta*-cloroperbenzoico, CH_2Cl_2, 0° C → TA; b): ácido trifluoroacético, CH_2Cl_2, TA].

De forma alternativa se pueden llevar a cabo las reacciones (II-2) → (I-2) y (II-3) → (I-3) usando un acetato (XI-A)

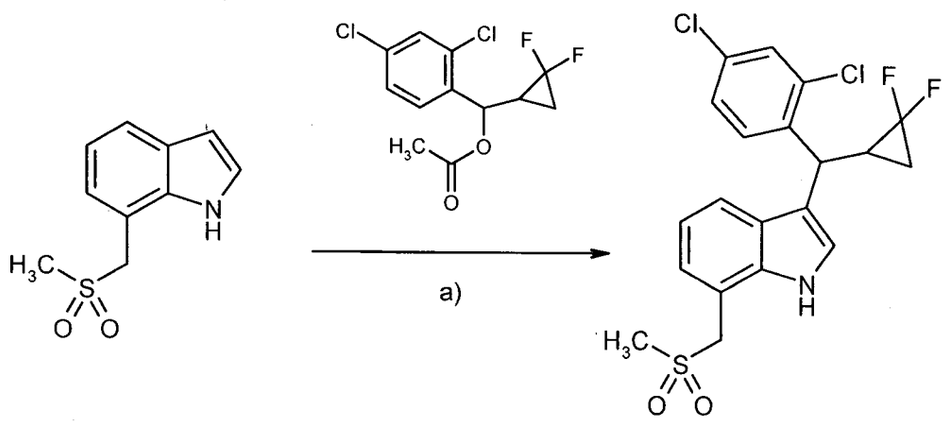


(XI-A),

en la que R^5 tiene el significado indicado anteriormente,

(véase el esquema 14).

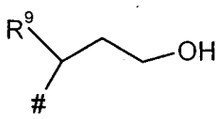
Esquema 14



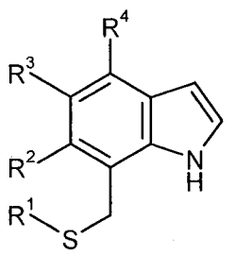
[a): $In(III)Cl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, reflujo].

Se pueden preparar los compuestos según la invención de fórmula (I-1) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula

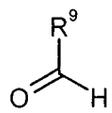


en la que # y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente, mediante condensación inicial de un derivado de indol de fórmula (II)



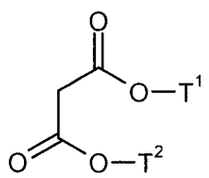
(II),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un ácido y/o base, con un compuesto de fórmula (III)



(III),

en la que R^9 tiene el significado indicado anteriormente, y un éster malónico de fórmula (IV)

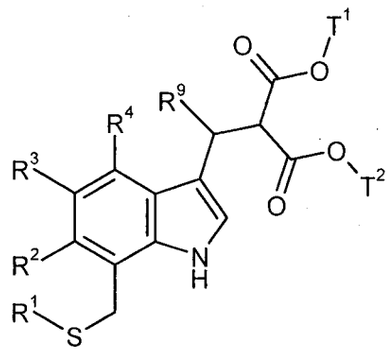


(IV),

en la que

T^1 y T^2 son idénticos o diferentes y son alquilo (C_1-C_4) o los dos juntos forman un puente $>C(CH_3)_2$,

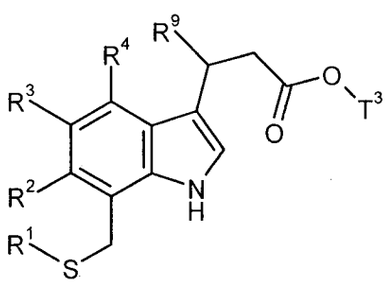
dando un compuesto de fórmula (V)



(V),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, T^1 y T^2 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

disociando después el diéster con descarboxilación dando un compuesto de fórmula (VI)



(VI),

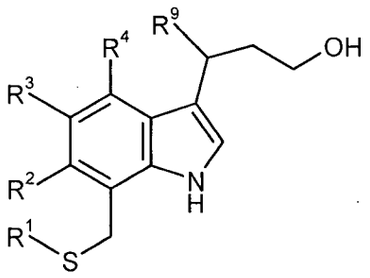
en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

y

T^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

y después se transforma este último en un disolvente inerte con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, hidruro de litio y

aluminio en un compuesto según la invención de fórmula (I-1A)

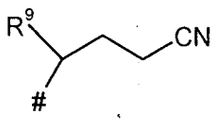


(I-1A),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente.

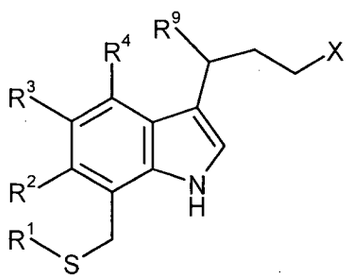
Se pueden preparar compuestos según la invención de fórmula (I-1) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que # y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

partiendo de un compuesto de fórmula (I-1A) mediante reacción por procedimientos convencionales dando un compuesto de fórmula (VII)



(VII),

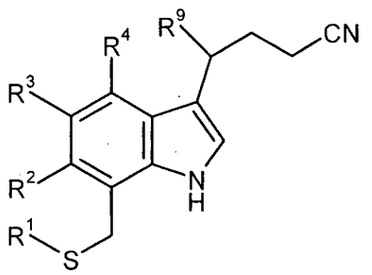
en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^9 tienen cada uno los significados indicados

anteriormente,

y

X representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

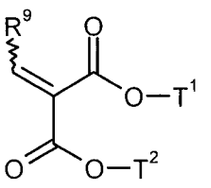
y reacción de sustitución subsiguiente con un cianuro de metal alcalino dando un compuesto de la invención de fórmula (I-1B)



(I-1B),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente.

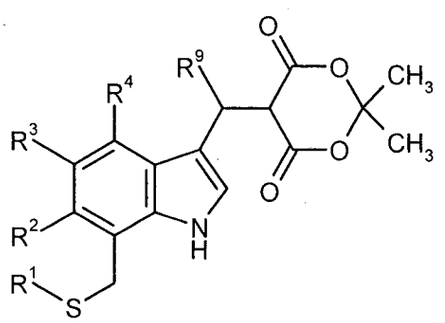
La etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (V) se puede llevar a cabo en una fase como reacción de 3 componentes o bien en dos fases mediante condensación inicial del aldehído de fórmula (III) con el éster malónico de fórmula (IV) mediante procedimientos convencionales dando un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII),

en la que R^9, T^1 y T^2 tienen cada uno los significados indicados anteriormente, y después haciendo reaccionar este último en una etapa de reacción aparte con un indol de fórmula (II).

Cuando se lleva a cabo la reacción (II) + (III) + (IV) → (V) en una etapa, el componente éster malónico (IV) preferiblemente usado es ácido de Meldrum (malonato de isopropilideno cíclico). El producto de fórmula (Va) resultante en este caso



(Va),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

se transforma subsiguientemente mediante solvólisis con metanol o etanol en presencia de polvo de piridina y cobre en un éster de fórmula (VI) [T^3 = metilo o etilo] [cf. Y. Oikawa y col., *Tetrahedron Lett.*, 1759-1762 (1978)].

La variante de procedimiento en una etapa (II) + (III) + (IV) → (V) y, cuando se lleva a cabo la reacción en dos etapas, la condensación (III) + (IV) → (VIII), se llevan a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador ácido/base tal como, por ejemplo, D,L-prolina o acetato de piperidinio. La reacción (VIII) + (II) → (V) puede tener lugar dado el caso de forma ventajosa con la ayuda de una base de amina tal como trietilamina o un ácido de Lewis tal como trifluorometanosulfonato de cobre (II) o iterbio.

Son disolventes adecuados para las etapas de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (V) y (VIII) + (II) → (V) todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Estos incluyen éteres acíclicos y cíclicos tales

como dietiléter, metilterc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP) y acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se usa preferiblemente acetonitrilo.

Las reacciones tienen lugar en general en un intervalo de temperatura de 0° C a +120° C, preferiblemente de 0° C a +60° C. Las reacciones se pueden llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Estas se llevan a cabo en general a presión atmosférica.

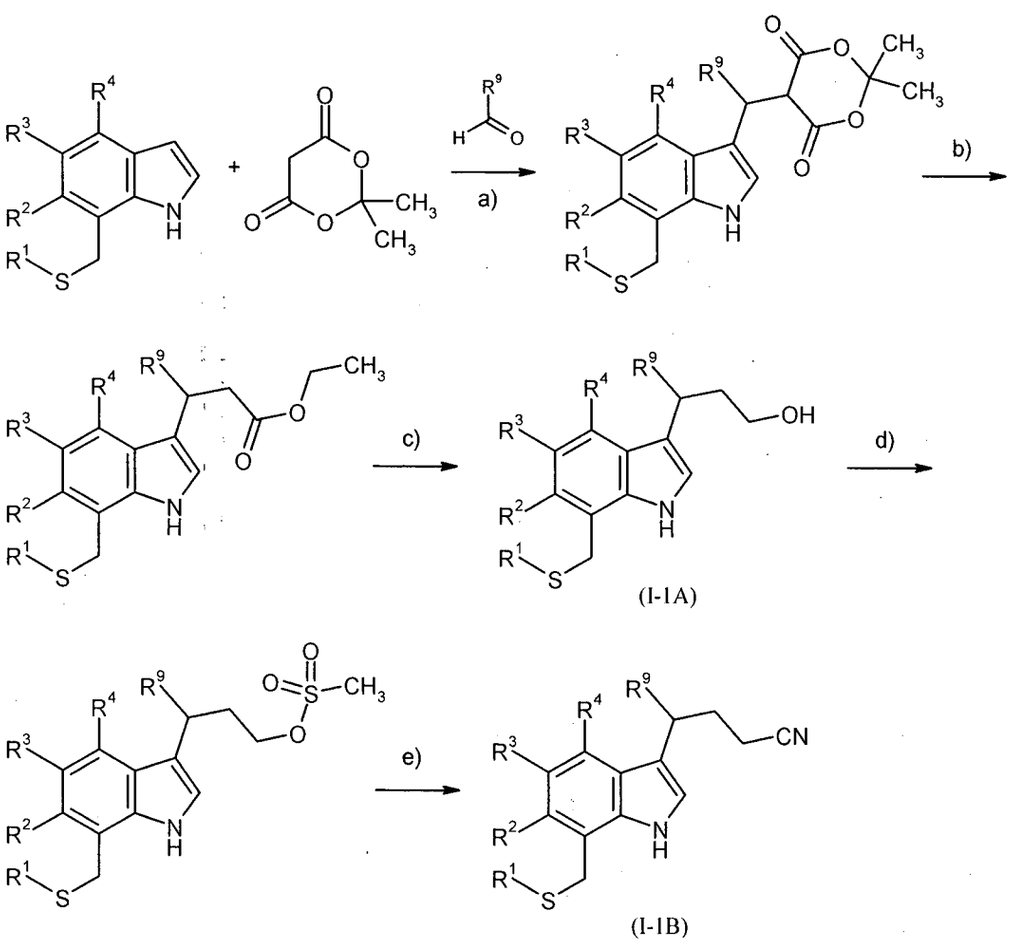
El agente reductor adecuado en la etapa de procedimiento (VI) → (I-1A) es de forma particular hidruro de litio o aluminio o borohidruro de litio. En el caso de ácido carboxílico (VI) [T^3 = H] es también posible de forma alternativa usar complejos de diborano o borano. Las reacciones se llevan a cabo preferiblemente en un éter tal como dietiléter o tetrahidrofurano como disolvente inerte en un intervalo de temperatura de 0° C a +80° C.

Disolventes inertes adecuados particularmente para las etapas de procedimiento (VII) → (I-1B) son éteres tales como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, o disolventes apróticos dipolares tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP) y acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de estos disolventes. Se usa preferiblemente dimetilformamida. Las reacciones tienen lugar por lo general en un intervalo de temperatura de +20° C a +150° C, preferiblemente de +40° C a +100° C.

Los compuestos de fórmulas (III) y (IV) se encuentran comercialmente disponibles, son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos de la bibliografía.

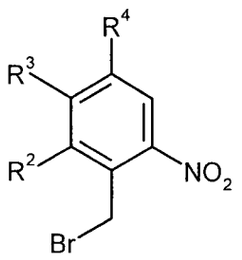
El procedimiento descrito anteriormente se ilustra con el siguiente esquema de síntesis:

Esquema 2



[a): cat. D,L-prolina, acetonitrilo, TA; b): cat. polvo de Cu, EtOH/piridina, reflujo; c): $LiAlH_4$, Et_2O, 0° C → TA; d): MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, TA; e): KCN, DMF, 80° C].

Se pueden preparar los indoles de fórmula (II) haciendo reaccionar un derivado de bromuro de 6-nitrobencilo de fórmula (IX)



(IX),

en la que R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

en un disolvente inerte con un alquiltiolato de metal alcalino (X)

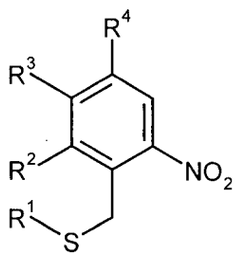
$$R^1—S^- \ Ak^+ \quad (X),$$

en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente,

y

Ak^+ representa un ión de metal alcalino, preferiblemente sodio,

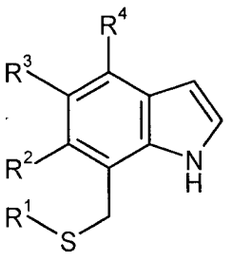
dando un compuesto de fórmula (XI)



(XI),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

y después transformando este último en una reacción de Bartoli con bromuro de vinilmagnesio en un indol de fórmula (II)



(II),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno los significados indicados anteriormente.

Disolventes adecuados para la etapa de procedimiento (IX) + (X) → (XI) son todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Estos incluyen éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, metilterc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano y clorobenceno, o disolventes apróticos dipolares tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP) y acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se usa preferiblemente tetrahidrofurano o DMF.

La reacción tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de -20° C a +100° C, preferiblemente de 0° C a +60° C. Las reacciones se pueden llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Estas se llevan a cabo en general a presión atmosférica.

Disolventes adecuados para la reacción de Grignard (XI) → (II) son todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Estos incluyen éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, metilterc-

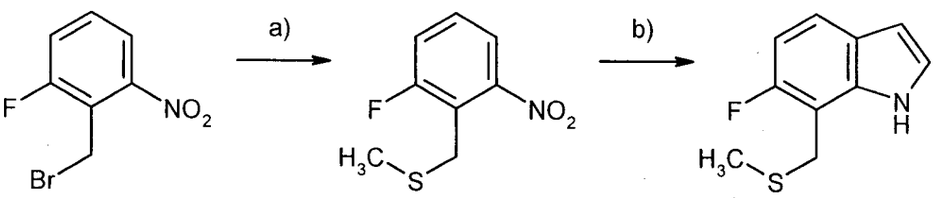
butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano y clorobenceno, o disolventes apróticos dipolares tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP) y acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se usa preferiblemente tetrahidrofurano.

La reacción tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de -100° C a +50° C, preferiblemente de -78° C a +25° C. Las reacciones se pueden llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 kPa a 50 kPa (0,5 a 5 bar)). Se llevan a cabo en general a presión atmosférica.

Los compuestos de fórmulas (IX) se encuentran comercialmente disponibles, son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos de la bibliografía.

El procedimiento descrito anteriormente se ilustra con el siguiente esquema de síntesis.

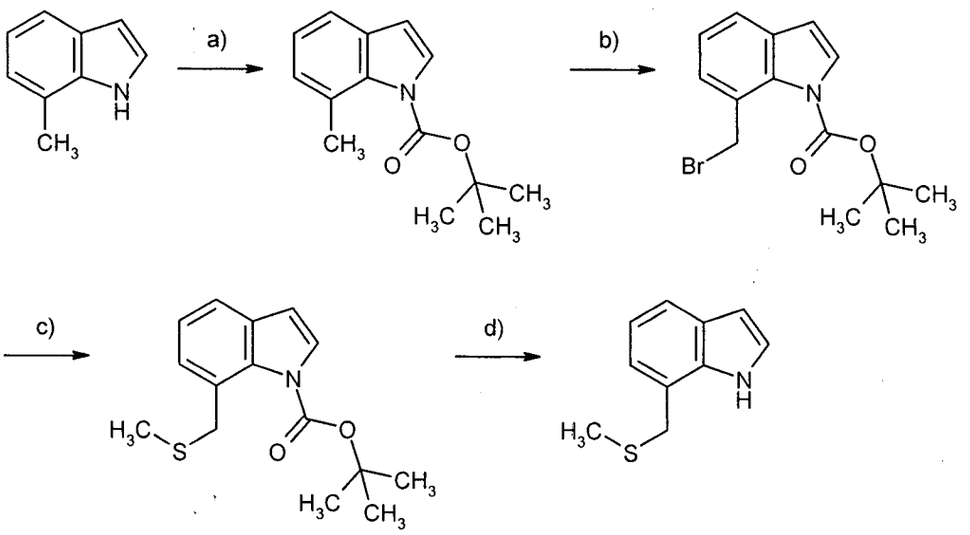
Esquema 3



[a): NaSMe, THF, TA; b): bromuro de vinilmagnesio, -78° C].

De forma alternativa se pueden preparar indoles de fórmula (II), en la que R^2, R^3 y R^4 son H partiendo de 7-metilindol, como se ilustra a modo de ejemplo en el esquema de síntesis siguiente:

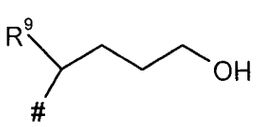
Esquema 4



[a): NaH, THF, 0° C → TA; dicarbonato de di-*terc*-butilo, TA; b): *N*-bromosuccinimida, CCl_4, h·ν, reflujo; c): NaSMe, DMF, TA; d): NaOMe, MeOH, TA].

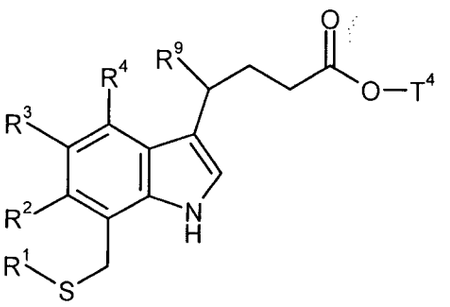
Se pueden preparar otros compuestos según la invención de fórmula (I-1) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que # y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula (I-1B) dando un compuesto de fórmula (XII)

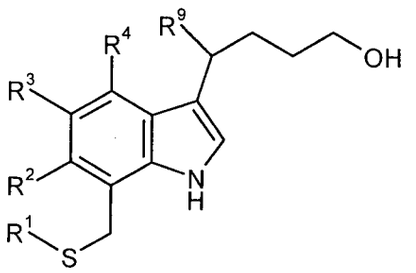


(XII),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente, y

T^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

y subsiguientemente reacción en un disolvente inerte con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio dando un compuesto de la invención de fórmula (I-1C)

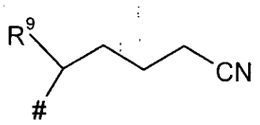


(I-1C),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente.

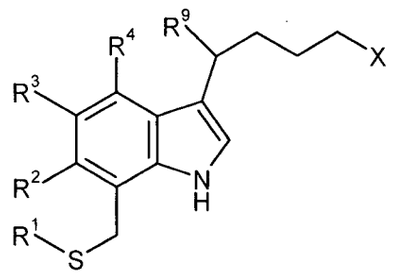
Se pueden preparar otros compuestos según la invención de fórmula (I-1) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que # y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-1C), una vez más mediante procedimientos convencionales con un compuesto de fórmula (XIII)



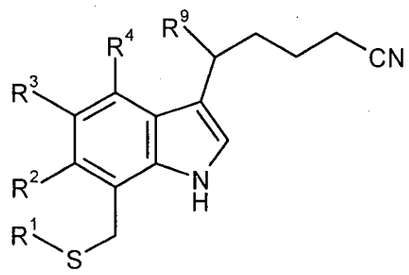
(XIII),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

y

X representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

y una reacción de sustitución subsiguiente con un cianuro de metal alcalino dando un compuesto de la invención de fórmula (I-1D)



(I-1D),

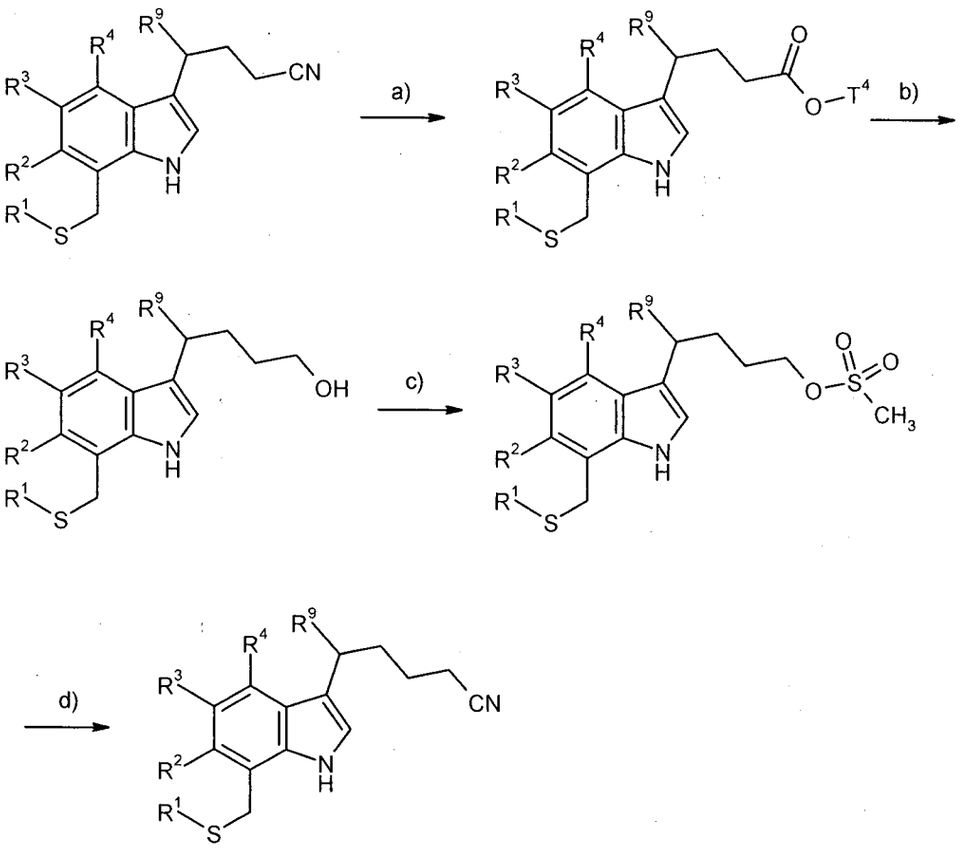
en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente.

La hidrólisis de los nitrilos (I-1B) en los ácidos carboxílicos (XII) se lleva a cabo preferiblemente con soluciones acuosas de hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, calcio o bario. Son codisolventes adecuados alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano, otros disolventes tales como acetona, dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), o mezclas de estos disolventes. La hidrólisis se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +50° C a +150° C, preferiblemente de +60° C a +100° C.

La secuencia de síntesis (I-1C) → (XII) → (I-1D) se lleva a cabo en las condiciones de reacción citadas para la secuencia (I-1A) → (VII) → (I-1B).

La preparación de los compuestos según la invención se puede ilustrar con los siguientes esquemas de síntesis:

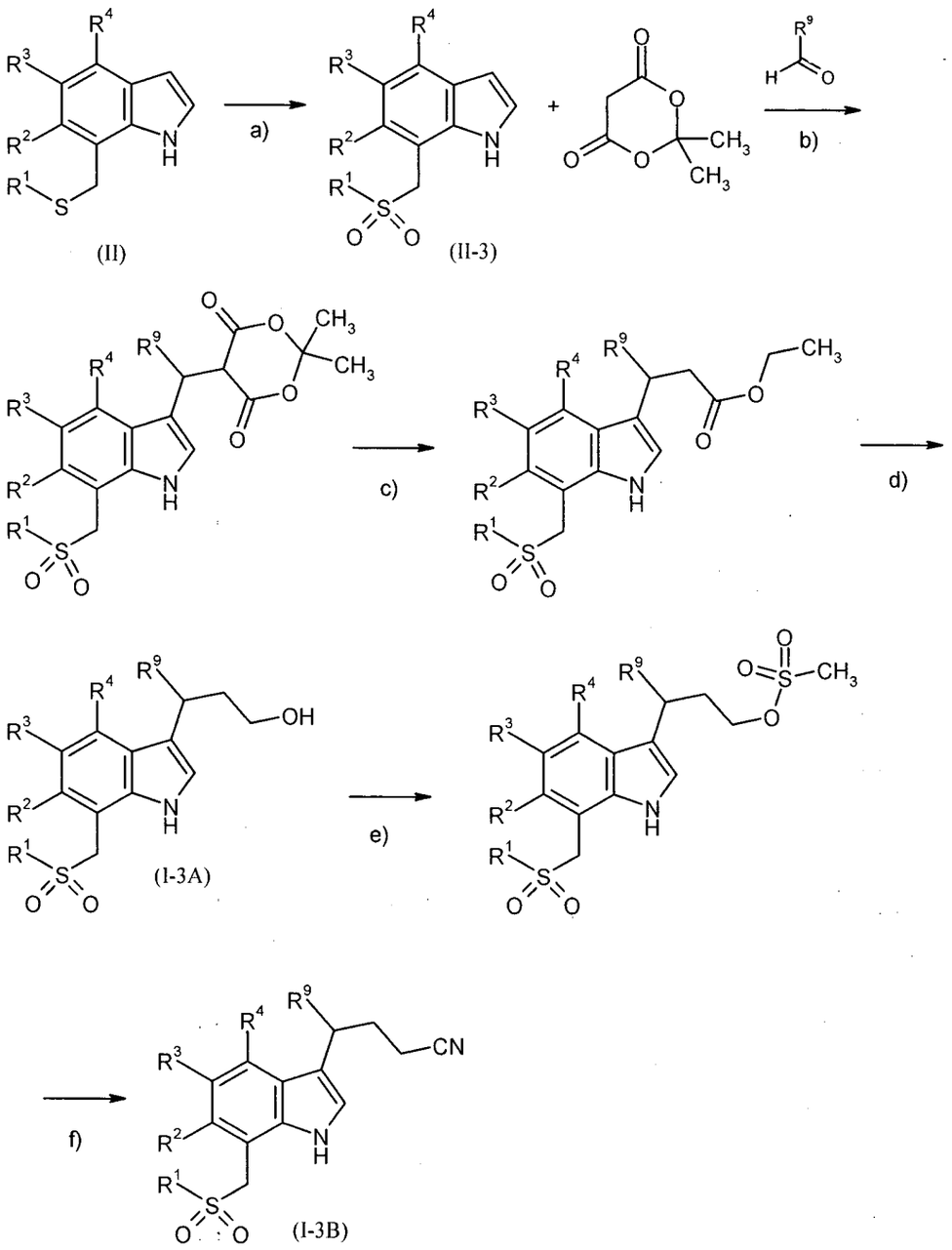
Esquema 5



[a): ac. KOH, EtOH, 80° C; b): $LiAlH_4$, THF, 60° C; c): MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, TA; d): KCN, DMF, 80° C].

El procedimiento (II) → (I-1A) → (I-1B) → (I-1C) → (I-1D) descrito anteriormente se puede llevar a cabo de forma alternativa también partiendo de compuestos de fórmula (II-2) o (II-3) para preparar los compuestos análogos de fórmula (I-2A), (I-3A), (I-2B), (I-3B) etc., como se muestra a modo de ejemplo en el siguiente esquema de síntesis:

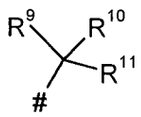
Esquema 15



[a): 2 eq. *m*-CPBA, CH_2Cl_2, 0° C → TA; b): cat. D,L-prolina, acetonitrilo, TA; c): cat. Polvo de Cu, EtOH/piridina, reflujo; d): $LiAlH_4$, Et_2O, 0° C → TA; e): MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, TA; f): KCN, DMF, 80° C].

Se pueden preparar otros compuestos según la invención de fórmula (I-1) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que # y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente, y

R^{10} representa alquilo (C_4-C_6),

en el que alquilo (C_4-C_6) está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y ciano,

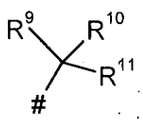
y

R^{11} representa hidrógeno,

partiendo de un compuesto de fórmula (I-1D) repitiendo las etapas de procedimiento (I-1B) → (XII) → (I-1C) → (XIII) → (I-1D).

Se pueden preparar compuestos según la invención de fórmula (I) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que # y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

y

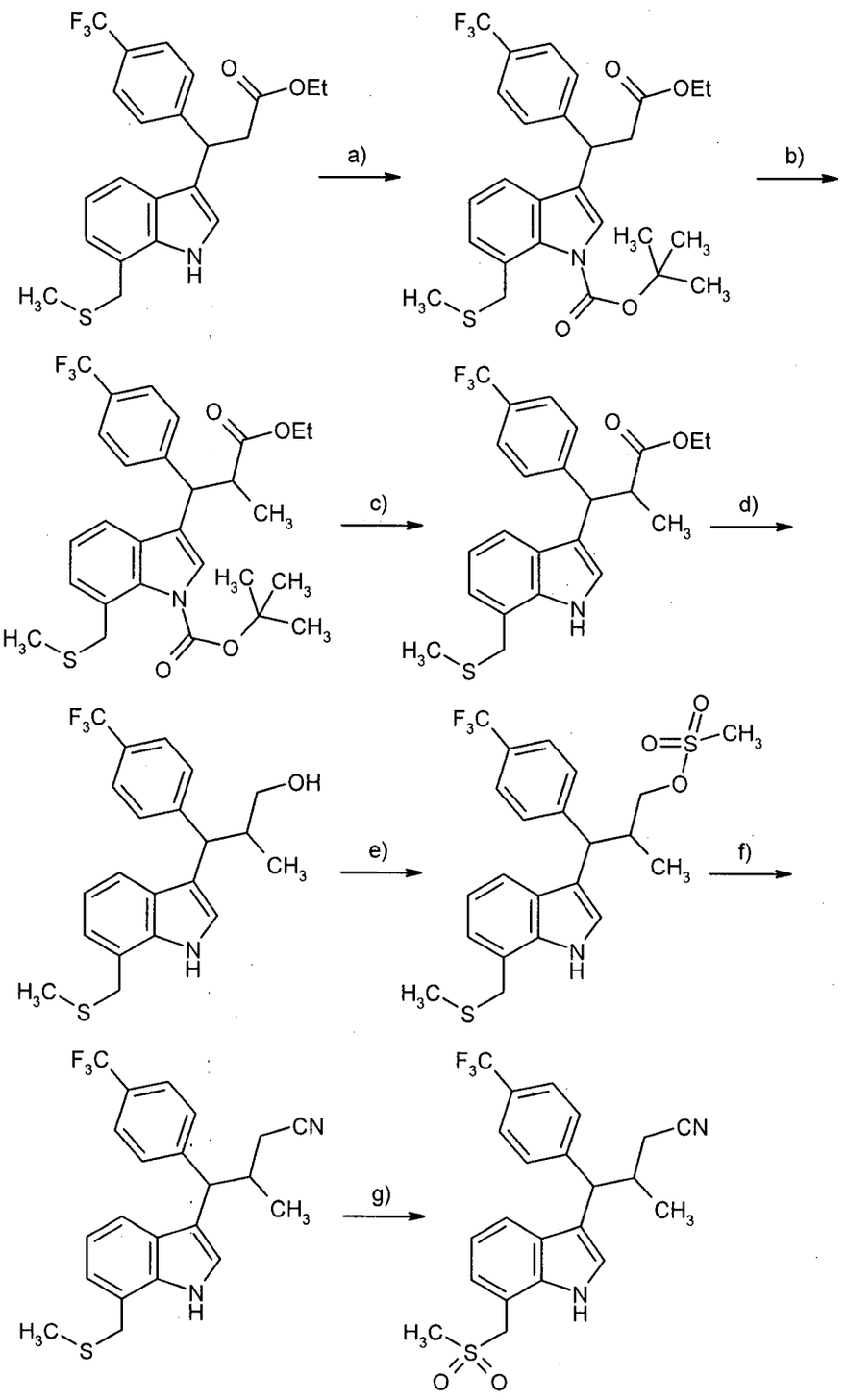
R^{10} representa 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-1-metilprop-

3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo o 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo,

R^{11} representa hidrógeno,

mediante procedimientos conocidos por un especialista en la técnica para la α-metilación o α-dimetilación de compuestos de carbonilo partiendo de los compuestos de fórmulas (VI) y (XII) descritas anteriormente [cf., por ejemplo, esquema 6].

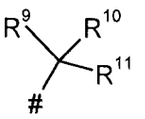
Esquema 6


a)
b)
c)
d)
e)
f)
g)

[a): Dicarbonato de di-*terc*-butilo, DMAP, THF, 50° C; b): LDA, THF, -78° C; luego MeI, -78° C → TA; c): TFA, CH_2Cl_2, TA; d): $LiAlH_4$, THF, 60° C; e): MsCl, NEt_3, DMAP, CH_2Cl_2, TA; f): KCN, DMSO, 80° C; g): 2 eq. de ácido *meta*-cloroperbenzoico, CH_2Cl_2, 0° C → TA].

Se pueden preparar compuestos según la invención de fórmula (I) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que # y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

y

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo o 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo,

en los que 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metiloet-2-ilo, 1-ciano-2-metiloet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetiloet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetiloet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metiloprop-3-ilo, 1-ciano-2-metiloprop-3-ilo, 1-ciano-3-metiloprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetiloprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metiloet-2-ilo, 1-

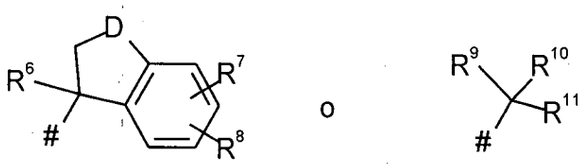
hidroxi-2-metiloet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetiloet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetiloet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metiloprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metiloprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metiloprop-3-ilo y 1-hidroxi-2,3-dimetiloprop-3-ilo están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

R^{11} representa hidrógeno,

mediante procedimientos conocidos para fluorar compuestos de carbonilo partiendo de los compuestos de fórmulas (VI), (XII), (I-1B) ó (I-1D) descritas anteriormente [cf., por ejemplo, Z. Xu y col., *J. Fluorine Chem.* **1992**, 58(1), 71-79; W. H. Bunnelle, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 768-770].

Se pueden preparar compuestos según la invención de fórmula (I-1) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que #, D, R^6, R^7, R^8 y R^9 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

y

R^{10} representa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o fenilo,

en la que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, hidroxilo y ciano,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de

halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi y trifluorometiltio,

R^{11} representa hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo,

haciendo reaccionar un indol de fórmula (II) en un disolvente inerte en presencia de un ácido o ácido de Lewis adecuado con un compuesto de fórmula (XI)

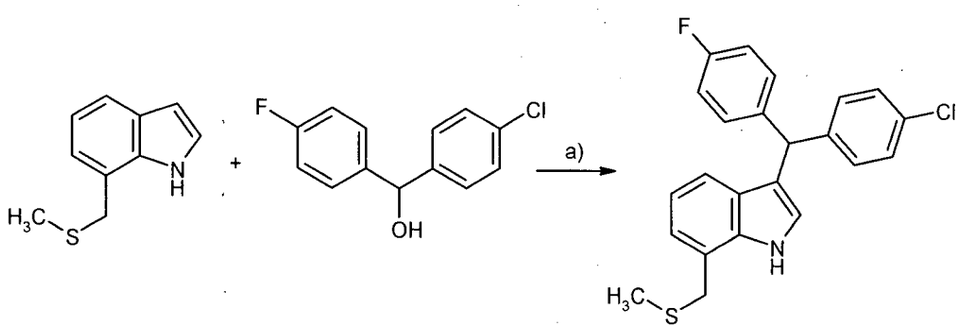
$$R^5—OH \quad (XI)$$

en la que R^5 tiene el significado indicado anteriormente.

La etapa de procedimiento (II) + (XI) → (I-1) se lleva a cabo en las condiciones citadas para las etapas de reacción (II-2) + (XI) → (I-2) y (II-3) + (XI) → (I-3).

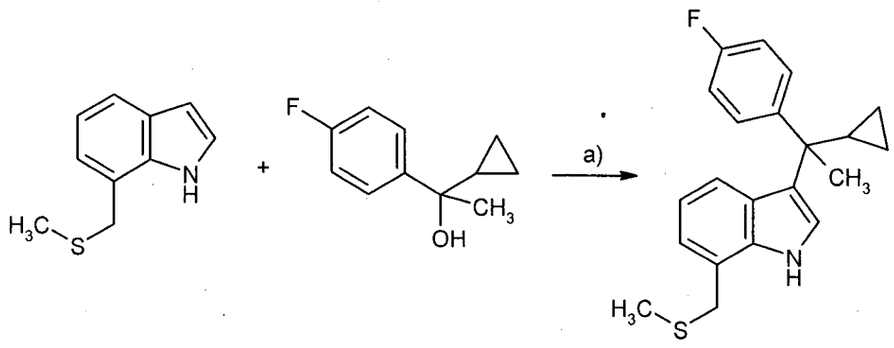
El procedimiento descrito anteriormente se ilustra a modo de ejemplo con los ejemplos de síntesis 7 y 8:

Esquema 7



[a): cloruro de indio (III), tolueno, 80° C]

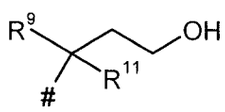
Esquema 8



[a): ácido trifluoroacético, CH_2Cl_2, TA]

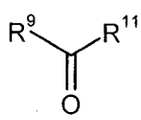
De forma alternativa, también se pueden preparar compuestos de fórmula (I) en la que

R^5 representa un grupo de fórmula



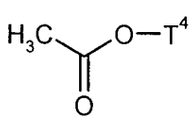
en la que #, R^9 y R^{11} tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV),

en la que R^9 y R^{11} tienen cada uno los significados indicados anteriormente, mediante procedimientos conocidos por un especialista en la técnica con un compuesto de fórmula (XV)

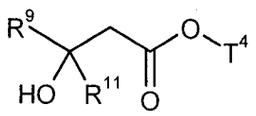


(XV),

en la que

T^4 representa alquilo (C_1-C_4) o bencilo,

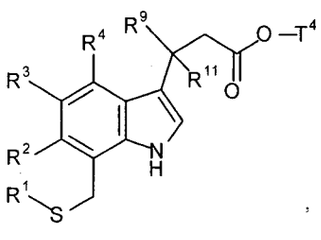
dando un compuesto de fórmula (XVI)



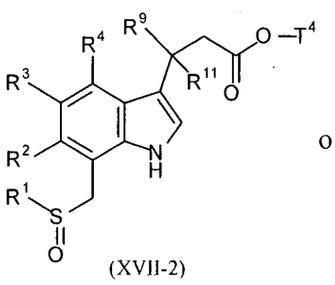
(XVI),

en la que R^9, R^{11} y T^4 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

y después haciendo reaccionar este último en un disolvente inerte en presencia de un ácido de Lewis o ácido con un compuesto de fórmula (II), (II-2) ó (II-3) dando un compuesto de fórmula (XVII), (XVII-2) ó (XVII-3)

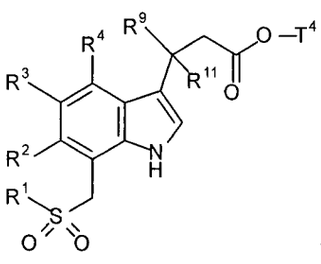


(XVII)



(XVII-2)

o

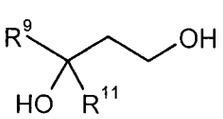


(XVII-3)

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{11} y T^4 tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

y después reduciendo este último en un disolvente inerte con un agente reductor adecuado dando un compuesto de fórmula (I-1A), (I-2A) ó (I-3A),

o de forma alternativa reduciendo un compuesto de fórmula (XVI) en un disolvente inerte con un agente reductor adecuado dando un compuesto de fórmula (XVIII)



(XVIII),

en la que R^9 y R^{11} tienen cada uno los significados indicados anteriormente,

y después haciendo reaccionar este último en las condiciones anteriormente citadas con un compuesto de fórmula (II), (II-2) ó (II-3) dando un compuesto de fórmula (I-1A), (I-2A) ó (I-3A).

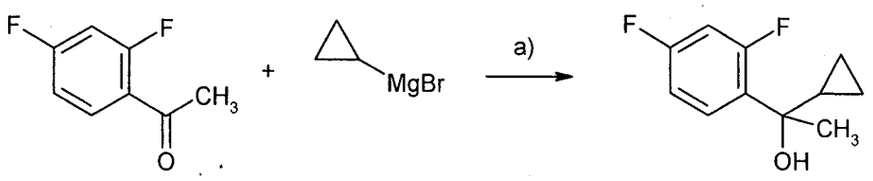
Son disolventes inertes adecuados para las etapas de procedimiento (XVII) → (I-1A), (XVII-2) → (I-2A), (XVII-3) → (I-3A) y (XVI) → (XVIII) en este caso alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, o éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, o halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, u otros disolventes tales como dimetilformamida. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se usa preferiblemente tetrahidrofurano.

Agentes reductores adecuados para las etapas de procedimiento (XVII) → (I-1A), (XVII-2) → (I-2A), (XVII-3) → (I-3A) y (XVI) → (XVIII) son borohidruros tales como, por ejemplo, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de litio o cianoborohidruro de sodio, hidruros de aluminio tales como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio o hidruro de diisobutilaluminio o complejo de boro-tetrahidrofurano.

La reacción (IV-C) → (V-C) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de 0° C a +60° C, preferiblemente de 0° C a +40° C.

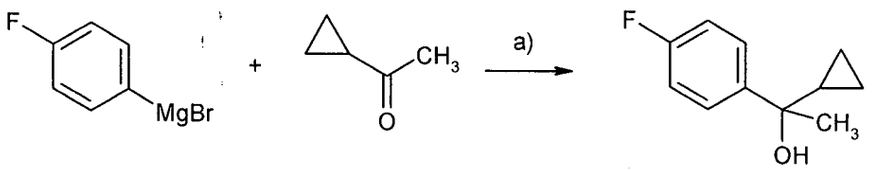
Los compuestos de fórmulas (XI), (XI-A), (XIV) y (XV) se encuentran comercialmente disponibles, son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos de la bibliografía, como se ilustra a modo de ejemplo con los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 9



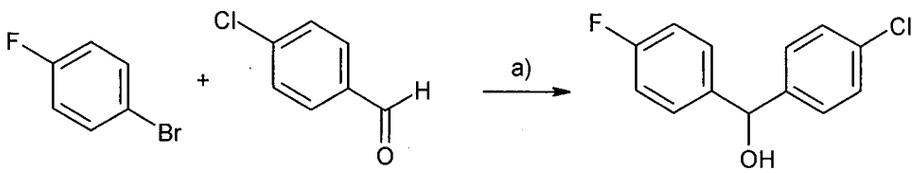
[a): THF/Et_2O, 0° C → TA].

Esquema 10



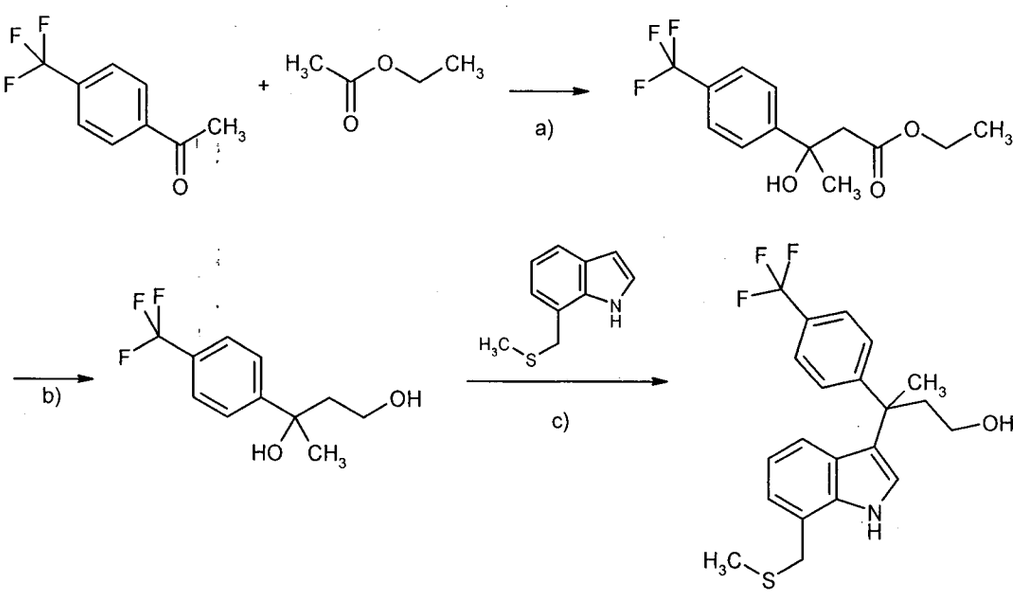
[a): THF/Et_2O, 0° C → TA].

Esquema 11



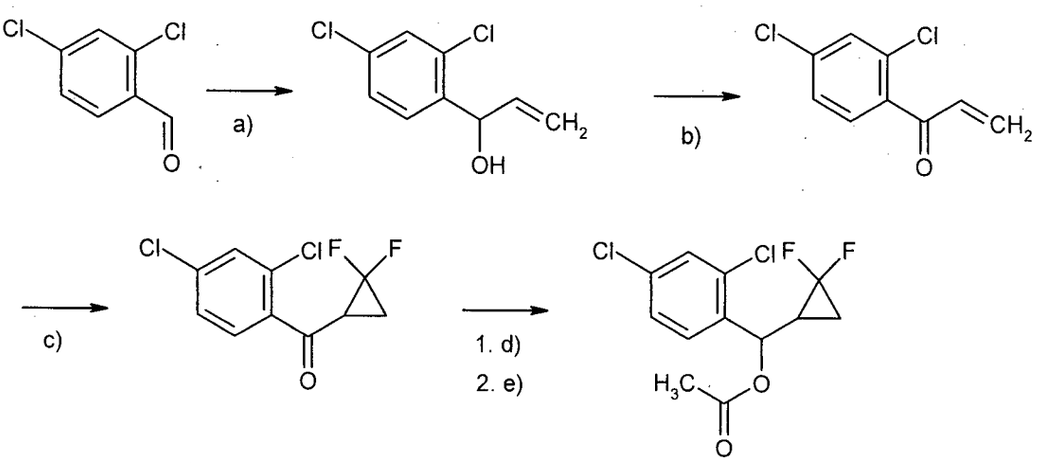
[a): n-butillitio (1,6 N en hexano), THF, -78° C; luego p-clorobenzaldehído, -78° C → TA].

Esquema 16



[a): LiHMDS, THF, ~78° C; luego acetato de etilo, ~78° C; b): hidruro de diisobutilaluminio (1N en CH_2Cl_2), THF, TA; c): cloruro de indio (III), tolueno, 80° C].

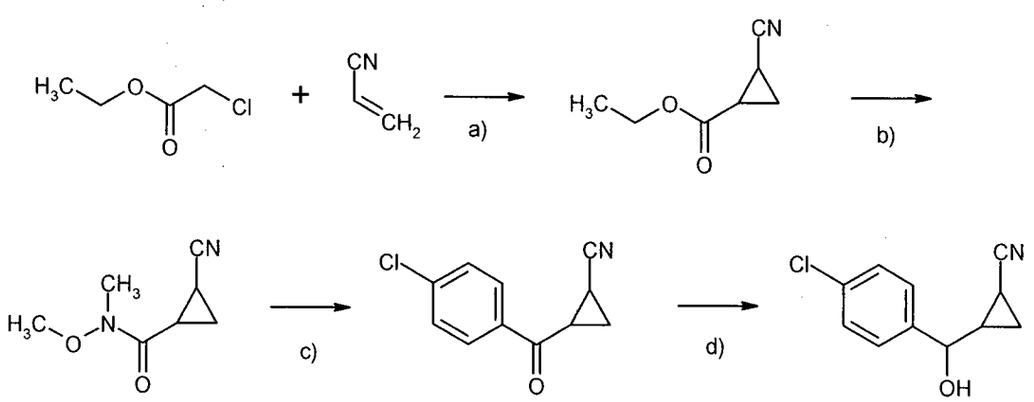
Esquema 17



[a): bromuro de vinilmagnesio en THF, Et_2O, TA - reflujo; b): MnO_2, CH_2Cl_2, reflujo, luego H_2SO_4, $K_2Cr_2O_7$, 15-20° C; c): 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de trimetilsililo, NaF, 110° C; d): $NaBH_4$, EtOH, acetato

de etilo, 40° C; e): $(CH_3CO)_2O$, piridina, TA].

Esquema 18



[a): cloruro de benciltrietilamonio, K_2CO_3, DMF, TA; b): solución de hidróxido de sodio, MeOH, TA; ácido clorhídrico; $SOCl_2$; clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, Et_3N, CH_2Cl_2, TA; c): bromuro de clorofenilmagnesio en Et_2O, THF, TA - reflujo; d): $NaBH_4$, EtOH, acetato de etilo, 40° C].

Se pueden preparar también otros compuestos según la invención dado el caso mediante conversiones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, de forma particular aquellos citados para A, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11}, partiendo de compuestos de fórmula (I) obtenidos con los procedimientos anteriores. Estas conversiones se llevan a cabo mediante procedimientos convencionales conocidos por un especialista en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como reacciones de sustitución nucleófila, electrófila o catalizadas con metal de transición, oxidación, reducción, hidrogenación, alquilación, acilación, aminación, esterificación, disociación de éster, eterificación, disociación de éter, formación de carbonamidas y sulfonamidas, y la introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

Los compuestos según la invención son antagonistas potentes del

receptor mineralocorticoide que son selectivos en relación con los receptores de andrógeno (testosterona) y de progesterona y se distinguen por un espectro valioso de efectos farmacológicos que no podrían ser predecidos, y un perfil de inhibición de CYP ventajoso en comparación con compuestos descritos en la técnica anterior. Éstos son por tanto adecuados para uso como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en humanos y animales.

Los compuestos según la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de diversos trastornos y afecciones relacionadas con enfermedades, especialmente de trastornos que se caracterizan bien por un aumento de la concentración de aldosterona en plasma o por un cambio en la concentración de aldosterona en plasma respecto a la concentración de renina en plasma, o están asociados con estos cambios. Ejemplos que se pueden mencionar son: hiperaldosteronismo primario yodopático, hiperaldosteronismo asociado con hiperplasia adrenal, adenomas adrenales y/o carcinomas adrenales, hiperaldosteronismo asociado con cirrosis hepática, hiperaldosteronismo asociado con fallo cardiaco, e hiperaldosteronismo (relativo) asociado con hipertensión esencial.

Los compuestos según la invención son también adecuados, debido a su mecanismo de acción, para la profilaxis de muerte cardiaca súbita en pacientes en riesgo elevado de muerte por muerte cardiaca repentina. Éstos son de forma particular pacientes que sufren, por ejemplo, de uno de los siguientes trastornos: hipertensión primaria y secundaria, enfermedad cardiaca hipertensiva con o sin fallo cardiaco congestivo, hipertensión resistente a terapia, fallo cardiaco agudo o crónico, enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia de miocardio, infarto de miocardio,

cardiomiopatías dilatadas, cardiomiopatías primarias congénitas tales como, por ejemplo, síndrome de Brugada, cardiomiopatías inducidas por enfermedad de Chagas, choque, arterioesclerosis, arritmia atrial y ventricular, ataques transitorios e isquémicos, apoplejía, trastornos cardiovasculares inflamatorios, trastornos vasculares periféricos y cardiacos, alteraciones del flujo sanguíneo periférico, enfermedades oclusivas arteriales tales como claudicación intermitente, disfunción ventricular izquierda asintomática, miocarditis, alteraciones hipertróficas del corazón, hipertensión pulmonar, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, trombosis, trastornos tromboembólicos y vasculitis.

Los compuestos según la invención se pueden usar además para la profilaxis y/o el tratamiento de formación de edema, tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema renal o edema relacionado con fallo cardiaco y de restenosis tal como tras terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA) y angioplastias coronarias (PTCA), transplantes coronarios y operaciones de derivación.

Los compuestos según la invención se pueden usar además para la profilaxis y/o el tratamiento de la disfunción eréctil.

Los compuestos según la invención son adecuados además para uso como diuréticos de ahorro de potasio y para alteraciones electrolíticas tales como, por ejemplo, hipercalcemia, hipernatremia o hipocalemia, incluyendo formas relacionadas genéticamente tales como síndrome de Gitelman o Barrter.

Los compuestos según la invención son igualmente adecuados para el tratamiento de trastornos renales tales como fallo renal agudo y crónico,

enfermedad renal hipertensiva, nefritis arterioesclerótica (crónica e intersticial), nefroesclerosis, fallo renal crónico y trastornos renales císticos, para la prevención de daño en el riñón que puede ser provocado, por ejemplo, por inmunosupresores tales como ciclosporina A junto con transplantes de órganos y para cáncer de riñón.

Los compuestos según la invención se pueden usar además para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes mellitus y secuelas diabéticas tales como, por ejemplo, neuropatía, nefropatía y cardiomiopatía.

Los compuestos según la invención se pueden usar adicionalmente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos oculares, especialmente formas basadas en angiogénesis y neovascularización, tales como, por ejemplo, retinopatía neonatal, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad y glaucoma.

Los compuestos según la invención se pueden usar adicionalmente para la profilaxis y/o el tratamiento de microalguminuria, por ejemplo, provocada por diabetes mellitus o presión sanguínea elevada, y de proteinuria.

Los compuestos según la invención son también adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos asociados bien con un aumento en la concentración de glucocorticoide en plasma o bien con un aumento local en la concentración de glucocorticoides en tejido (por ejemplo del corazón). Ejemplos que se pueden citar son: disfunciones adrenales que conducen a la sobreproducción de glucocorticoides (síndrome de Cushing), tumores adrenocorticales con sobreproducción resultante de glucocorticoides, y tumores de pituitaria que producen autónomamente ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y conducen así a hiperplasias adrenales con enfermedad

de Cushing.

Los compuestos según la invención se pueden usar además para la profilaxis y/o el tratamiento de obesidad, de síndrome metabólico y de apnea obstructiva del sueño.

Los compuestos según la invención se pueden usar además para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos inflamatorios provocados, por ejemplo, por virus, espiroquetos, hongos, bacterias o micobacterias, y de trastornos inflamatorios de etiología desconocida, tales como polioartritis, lupus eritematoso, peri- o poliartritis, dermatomiositis, escleroderma y sarcoidosis.

Los compuestos según la invención se pueden usar además para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como depresiones, estados de ansiedad y dolor crónico, especialmente migraña y para trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Parkinson.

Los compuestos según la invención son también adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de daño vascular, por ejemplo, tras procedimientos tales como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), implantes de prótesis endovasculares, angioscopia coronaria, reoclusión o restenosis tras operaciones de derivación, y para disfunción del endotelio, para enfermedad de Raynaud, para tromboangitis obliterante (síndrome de Buerger) y para síndrome de tinnitus.

Los compuestos según la invención son también adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos ginecológicos tales como endometriosis, leiomiomas del útero, hemorragia disfuncional y dismenorrea.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según

la invención para el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente de los trastornos anteriormente citados.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente de los trastornos citados anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente de los trastornos anteriormente citados, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos según la invención para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, presión sanguínea elevada, fallo cardiaco agudo y crónico, la secuencia del infarto de miocardio, cirrosis hepática, fallo de riñón y apoplejía.

Los compuestos según la invención se pueden usar solos o, si se requiere, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos según la invención y uno o más principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o prevención de los trastornos anteriormente citados. Principios activos adecuados para combinaciones son a modo de ejemplo y preferiblemente:

- principios activos que reducen la presión sanguínea, por ejemplo y preferiblemente del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta e

inhibidores de quinasa Rho;

- diuréticos, especialmente diuréticos de bucle, y tiazidas y diuréticos de tipo tiazida;
- agentes que presentan un efecto antitrombótico, por ejemplo y preferiblemente del grupo de inhibidores de agregación de las plaquetas, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;
- principios activos que alteran el metabolismo de los lípidos, por ejemplo y preferiblemente del grupo de agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, inhibidores de la HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis del escualeno, de inhibidores ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, inhibidores de PPAR, agonistas de PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes del acido biliar poliméricos, inhibidores de reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a);
- nitratos orgánicos y donadores de NO tales como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalado;
- compuestos que tienen un efecto inotrópico positivo, tales como, por ejemplo, glicósidos cardiacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina y dobutamina;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), tales como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente

inhibidores de PDE 5 tales como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo, e inhibidores de PDE 3 tales como amrinona y milrinona;

- péptidos natriuréticos tales como, por ejemplo, péptido natriurético atrial (ANP, anaritida), péptido natriurético de tipo B o péptido natriurético cerebral (BNP, nesiritida), péptido natriurético de tipo C (CNP) y urodilatina;
- sensibilizadores de calcio tales como, por ejemplo y preferiblemente, levosimendán;
- activadores independientes de NO y hemo-independientes de guanilatociclasa, tales como de forma particular cinaciguato y los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- estimuladores independientes de NO pero hemo-dependentes de guanilatociclasa tales como de forma particular riociguat y los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- modulatores de receptores de adenosina, especialmente antagonistas de adenosina A1 tales como KW-3902, SLV-320 ó BG-9928 (Adentri);
- antagonistas del receptor vasopresina tales como, por ejemplo, conivaptán (Vaprisol), tolvaptán, satavaptán, lixivaptán, relcovaptán, RWJ-339489 ó RWJ-351647.
- inhibidores de neutrofilelastasa humana (HNE), tales como, por ejemplo, sivelestat o DX-890 (reltrán);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como, por ejemplo, inhibidores de tirosinquinasa, de forma particular sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib; y/o

- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un diurético tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclorometiazida, clorotalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerol, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

Por agentes que reducen la presión sanguínea se entiende preferiblemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, inhibidores de quinasa Rho y diuréticos.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE tal

como, a modo de ejemplo y preferiblemente, enalaprilo, captoprilo, lisinoprilo, ramiprilo, delaprilo, fosinoprilo, quinoprilo, perindoprilo o trandoprilo.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, aliskiren, SPP-600, SPP-635, SPP-676, SPP-800 o SPP-1148.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor alfa-1 tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, prazosina.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor beta tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de quinasa Rho tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, fasudilo, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.

Por agentes que presentan un efecto antitrombótico (antitrombóticos) se

entiende preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de agregación de las plaquetas, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de agregación de las plaquetas tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista GPIIb/IIIa tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, tirofibán o abciximab.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de factor Xa tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la

vitamina K tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente coumarina.

Por agentes que alteran el metabolismo de los lípidos se entiende preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis del escualeno, de inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de absorción de colesterol, adsorbedores de ácido biliar poliméricos, inhibidores de readsorción del ácido biliar, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína(a).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapida o vacuna de CETP (CETi-1).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista del receptor tiroideo tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de estatinas tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis del escualeno tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente,

BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, GW-501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de absorción del colesterol tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, ezetimibe, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, orlistato.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos

según la invención se administran en combinación con un adsorbente del ácido biliar polimérico tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de reabsorción del ácido biliar tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, ASBT (= IBAT) inhibidores tales como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a) tal como, a modo de ejemplo y preferiblemente, gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, normalmente junto con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y al uso de los mismos para los fines anteriormente citados.

Los compuestos según la invención pueden tener efectos sistémicos y/o locales. A tal fin se pueden administrar de forma adecuada tal como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, por vía ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración de liberación rápida y/o modificada de compuestos según la

invención, que funcionan según el estado de la técnica, y que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta tal como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a jugo gástrico o de solubilización retardada o insolubles, y que controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos que se deshacen rápidamente en la boca o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración por vía parenteral se puede efectuar evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral son formas de administración adecuadas, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones, pulverizaciones; comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o prótesis endovasculares.

Son preferentes la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral e intravenosa.

Los compuestos según la invención se pueden transformar en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de una forma conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/o olor.

Por lo general, ha demostrado ser ventajoso administrar en administración por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para la consecución de resultados efectivos. En administración por vía oral la dosificación alcanza de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante se puede requerir dado el caso desviarse de las cantidades citadas, particularmente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento temporal o intervalo en el que se realiza la aplicación. De este modo puede ser suficiente en algunos casos con menores cantidades de la cantidad

mínima citada anteriormente, mientras que en otros casos se debe superar los límites superiores citados anteriormente. En casos de administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir estas en varias tomas individuales durante el día.

Las siguientes realizaciones ejemplares ilustran la invención. La invención no está restringida a los ejemplos.

Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso, las partes son partes en peso. Los datos de razones de disolvente, de razones de dilución y de concentración de soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en el volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

Ac	Acetilo
aq.	Acuoso, solución acuosa
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
cat.	Catalítico
CI	Ionización química (en EM)
conc.	Concentrado
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
dd	Doblete de dobletes (en RMN)
ddd	Doblete de dobletes de dobletes (en RMN)
DMAP	4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
d.T.	del valor teórico (para rendimientos)
IIE	Ionización de Impacto Electrónico (en EM)
eq.	equivalente(s)
IE	Ionización por Electropulverización (en EM)
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión, alta resolución
CL-EM	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
Me	Metilo
min	Minuto(s)
Ms	Metanosulfonilo (mesilo)
EM	Espectrometría de masas
RMN	Espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	Fenilo
TA	Temperatura ambiente
Tr	Tiempo de retención (en HPLC)
SFC	Cromatografía de superfluidos
THF	Tetrahidrofurano
UV	Espectrometría ultravioleta

Procedimientos de CL-EM y de HPLC:

Procedimiento 1 (HPLC):

Instrumento: HP 1100 con detección de DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de $HClO_4$ (70 %)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min B al 2 % → 0,5 min B al 2 % → 4,5 min B al 90 % → 9 min B al 90 % → 9,2 min B al 2 % → 10 min B al 2 % B; velocidad de flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30°C; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (HPLC):

Instrumento: HP 1100 con detección de DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de $HClO_4$ (70 %)/l agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min B al 2 % → 0,5 min B al 2 %→ 4,5 min B al 90 % → 6,5 min B al 90 % → 6,7 min B al 2 % → 7,5 min B al 2 %; velocidad de flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30°C; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; Tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % → 0,1 min A al 90 % → 3,0 min A al 5 % → 4,0 min A al 5 % → 4,01 min A al 90 %; velocidad de flujo: 2 ml/min; horno: 50°C; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9µ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % → 0,1 min A al 90 % → 1,5 min A al 10 % → 2,2 min A al 10 %; velocidad de flujo: 0,33 ml/min; horno:

50°C; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM):

Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; Tipo de instrumento de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3µ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % → 2,5 min A al 30 % → 3,0 min A al 5 % → 4,5 min A al 5 %; velocidad de flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM):

Tipo de instrumento de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; Tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Series; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 100 % → 3,0 min A al 10 % → 4,0 min A al 10 % → 4,01 min A al 100 % (Flujo 2,5 ml) → 5,0 min A al 100 %; velocidad de flujo: 2 ml/min; horno: 50°C; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (CG-EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek TAX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; velocidad de flujo de constante de helio: 0,88 ml/min; horno: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min → 310°C (mantenido durante 3 min).

Procedimiento 8 (CL-EM):

Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; Tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm x 4 mm;

eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 100 % → 3,0 min A al 10 % → 4,0 min A al 10 % → 4,1 min al 100 % velocidad de flujo: 2,5 ml/min, horno: 55°C; velocidad de flujo: 2 ml/ml; detección por UV: 210 nm.

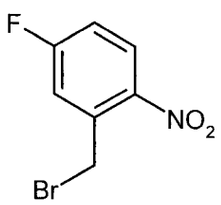
Procedimiento 9 (CL-EM):

Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % → 1,2 min A al 5 % → 2,0 min A al 5 % horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,40 ml/min; detección por UV: 210 – 400 nm.

Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

2-(bromometil)-4-fluoro-1-nitrobenceno



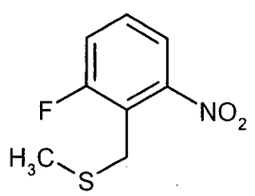
Se introdujeron 574 g (3,70 mol) de 5-fluoro-2-nitrotolueno y 659 g (3,70 mol) de *N*-bromosuccinimida en 3,7 l de cloroformo, se añadieron 30,0 g (183 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo y la mezcla se calentó a reflujo con irradiación por una lámpara de UV durante 18 h. El enfriamiento estuvo seguido por filtración con succión y el filtrado se concentró, el residuo se recogió en éter dietílico y se filtró con succión y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y éter de petróleo y se purificó por

cromatografía ultrarrápida (fase móvil: gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo) dando como resultado 92,0 g (10 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,83 (s, 2H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H).

Ejemplo 2A

1-fluoro-2-[(metilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno



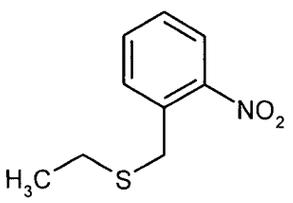
Se introdujeron 16,36 g (69,9 mmol) de bromuro de 2-fluoro-6-nitrobencilo en 410 ml de THF, se añadieron 5,88 g (83,9 mmol) de metanotiolato de sodio por partes y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. El sólido se separó por filtración y el filtrado se liberó de disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10/1) dando como resultado 11,43 g (81 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,02 (d, 3H), 3,40 (d, 2H), 7,56-7,72 (m, 2H), 7,89 (d, 1H),

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 5,14 min; EM (IIEpos): m/z = 201 $[M]^+$.

Ejemplo 3A

1-[(etilsulfanil)metil]-2-nitrobenceno

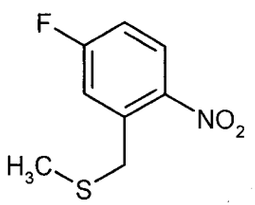


Se introdujeron 10,0 g (46,3 mmol) de bromuro de 2-nitrobencilo en 100 ml de DMF a 0°C, se añadieron por partes 3,89 g (46,3 mmol) de etanotiolato de sodio y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 9/1) dando como resultado 7,40 g (81 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,12 (t, 3H), 2,39 (c, 2H), 4,05 (s, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,99 (dd, 1H).

Ejemplo 4A

4-fluoro-2-[(metilsulfanil)metil]-1-nitrobenceno

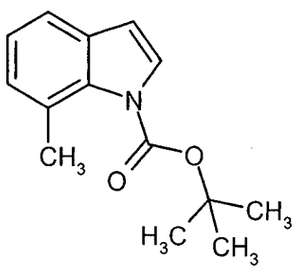


Se introdujeron 10,0 g (42,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 1A en 100 ml de tetrahidrofurano a TA, se añadieron 3,29 g (47,0 mmol) de metanotiolato de sodio y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y se lavó con tetrahidrofurano y el filtrado se concentró dando como resultado 9,00 g (100 % del teórico) del compuesto del título que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,97 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 7,40 (ddd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H).

Ejemplo 5A

1-*terc*-butoxicarbonil-7-metil-1*H*-indol

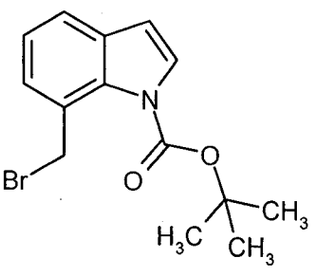


Se introdujeron 22,8 g (174 mmol) de 7-metil-1*H*-indol en 800 ml de tetrahidrofurano absoluto en argón a 0°C, se añadieron 7,30 g (183 mmol) de una suspensión al 60 % de fuerza de hidruro de sodio en aceite mineral y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadieron 39,8 g (183 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después se añadió agua y se concentró. El residuo se recogió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) dando como resultado 27,0 g (67 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,53 (s, 3H), 1,60 (s, 9H), 6,66 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,63 (d, 1H).

Ejemplo 6A

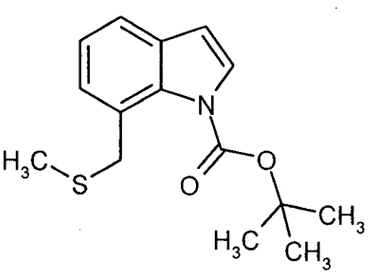
7-(bromometil)-1-*terc*-butoxicarbonil-1*H*-indol



Se introdujeron 200 mg (865 µmol) del compuesto del Ejemplo 5A en 10 ml de tetraclorometano, se añadieron 169 mg (951 µmol) de *N*-bromosuccinimida y la mezcla se calentó a reflujo irradiándose mientras con una lámpara solar durante 4 h. El residuo después de la concentración se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) dando como resultado 168 mg (63 % del teórico) del compuesto del título. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,64 (s, 9H), 5,28 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,73 (d, 1H).

Ejemplo 7A

1-*terc*-butoxicarbonil-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



Se agitaron 160 mg (516 µmol) del compuesto del Ejemplo 6A y 36,2 mg (516 µmol) de metanotiolato de sodio en 5 ml de dimetilformamida a TA durante tres días. Se añadió después agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase móvil:

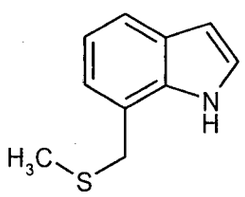
gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) dando como resultado 64 mg (45 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,61 (s, 9H), 1,68 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,66 (d, 1H).

EM (IIEpos): m/z = 277 $[M]^+$.

Ejemplo 8A

7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



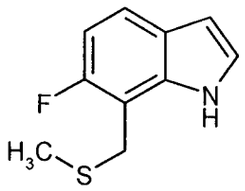
Se introdujeron 1,16 g (4,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A en 23 ml de metanol, se añadieron 26 ml (113 mmol) de solución metanólica de metanolato de sodio del 25 % de fuerza y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. Se añadió el agua helada y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase móvil: gradiente ciclohexano/acetato de etilo) dando como resultado 549 mg (74 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,13 min; EM (IEpos): m/z = 178 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9A

6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



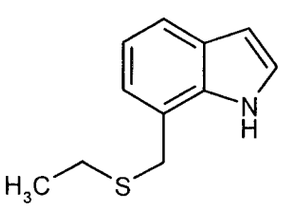
Se añadió lentamente gota a gota una solución de 11,42 g (56,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 127 ml de tetrahidrofurano a 284 ml (283,7 mmol) de una solución 0,7 N de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano en argón a -78°C y la solución se agitó después a –78°C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, enfriada en hielo, se añadió algo de acetato de etilo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. El lavado de las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio estuvo seguido por secado sobre sulfato de sodio, filtración y eliminación de los disolventes a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (fase móvil: ciclohexano/tolueno/diclorometano 10/10/1) proporcionó 6,31 g (57 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,99 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 6,43-6,46 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 11,26 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 2,03 min; EM (IEpos): m/z = 194 $[M-H]^-$.

Ejemplo 10A

7-[(etilsulfanil)metil]-1*H*-indol



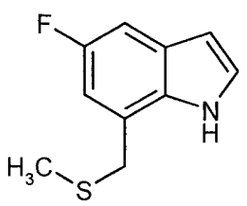
Se añadió gota a gota una solución de 7,40 g (37,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A en 195 ml de tetrahidrofurano a 134 ml (93,8 mmol) de una solución 0,7 N de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano en argón a –78°C y la mezcla se agitó a –78°C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió después lentamente a una solución de cloruro de amonio enfriada en hielo, saturada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 9/1) dando como resultado 4,98 g (69 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,16 (t, 3H), 2,40 (c, 2H), 4,00 (s, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,03 min; EM (IEpos): m/z = 192 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11A

5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron gota a gota 180 ml (180 mmol) de una solución 1 N de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano a una solución de 9,00 g (44,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A en 100 ml de tetrahidrofurano en argón a –40°C y la mezcla se agitó a –40°C durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió después a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter *terc*-butilmetílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución

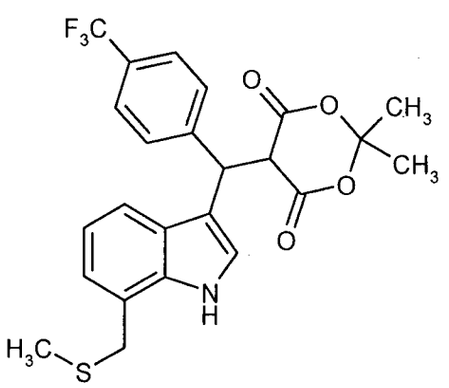
acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo 9/1) dando como resultado 5,00 g (57 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,18 min; EM (IEpos): m/z = 196 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12A

2,2-dimetil-5-({7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}[4-(trifluorometil)fenil]metil)-1,3-dioxano-4,6-diona



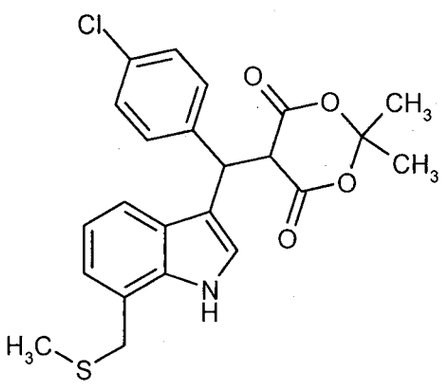
Se añadieron 268 mg (1,54 mmol) de 4-(trifluorometil)benzaldehído, 222 mg (1,54 mmol) de ácido de Meldrum y 8,4 mg (0,07 mmol) de D,L-prolina a una solución de 260 mg (1,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 12 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 504 mg (72 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,61 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 3,90-4,01 (m, 2H), 5,38 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,91 min; EM (IEpos): m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13A

5-[(4-clorofenil){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



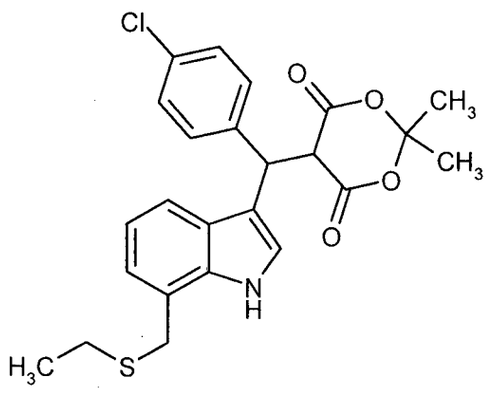
Se añadieron 350 mg (2,49 mmol) de 4-clorobenzaldehído, 359 mg (2,49 mmol) de ácido de Meldrum y 13,6 mg (0,12 mmol) de D,L-prolina a una solución de 420 mg (2,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 650 mg (62 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,59 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 3,93-3,97 (m, 2H), 5,29 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,27-7,35 (m, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,42 min; EM (IEneg): m/z = 443 $[M–H]^-$.

Ejemplo 14A

5-[(4-clorofenil){7-[(etilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

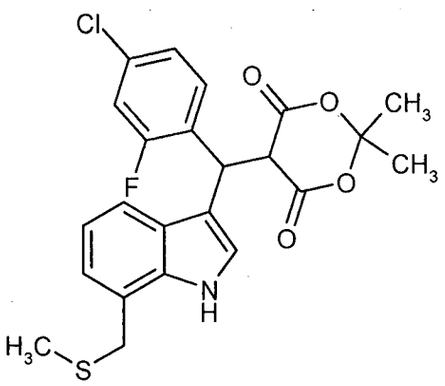


Se añadieron 1,00 g (7,14 mmol) de 4-clorobenzaldehído, 1,03 g (7,14 mmol) de ácido de Meldrum y 39,1 mg (0,34 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,30 g (6,80 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A en 57 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró y el producto en bruto se agitó en éter dietílico y se filtró y el precipitado se secó en alto vacío dando como resultado 1,38 g (44 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,90 min; EM (IEpos): m/z = 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15A

5-[(4-cloro-2-fluorofenil){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

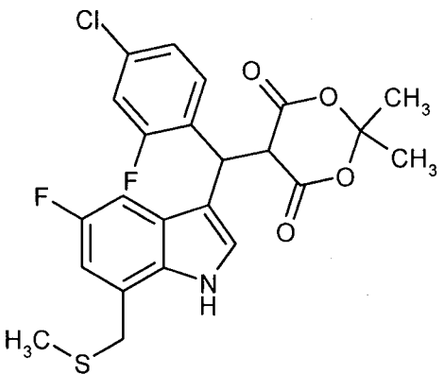


Se añadieron 1,48 g (9,31 mmol) de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído, 1,34 g (9,31 mmol) de ácido de Meldrum y 48,7 mg (0,42 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,50 g (8,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 70 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 3,60 g del compuesto del título y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,43 min; EM (IEneg): m/z = 460 $[M-H]^-$.

Ejemplo 16A

5-[(4-cloro-2-fluorofenil){5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

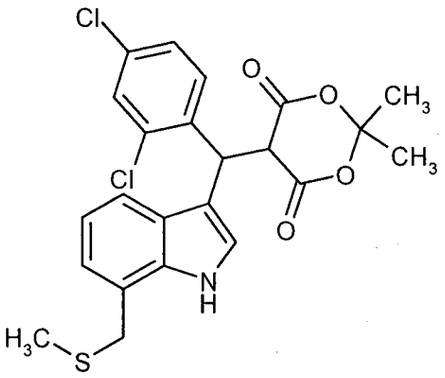


Se añadieron 0,70 g (4,41 mmol) de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído, 0,64 g (4,41 mmol) de ácido de Meldrum y 24 mg (0,21 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,00 g del compuesto del Ejemplo 11A con una pureza del 82 % (4,20 mmol) en 35 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, solución acuosa de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 2,20 g del compuesto del título con una pureza del 71 % (78 % del teórico) y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,94 min; EM (IEpos): m/z = 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17A

5-[(2,4-diclorofenil){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

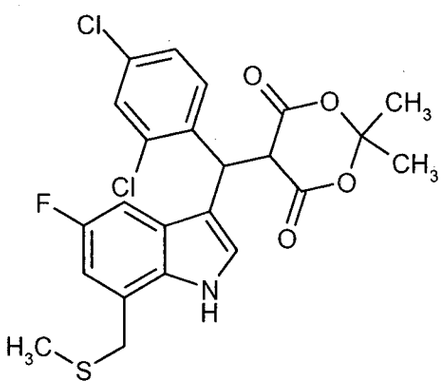


Se añadieron 1,63 g (9,31 mmol) de 2,4-diclorobenzaldehído, 1,34 g (9,31 mmol) de ácido de Meldrum y 48,7 mg (0.42 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,50 g (8,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 70 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 3,99 g (98 % del teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,54 min; EM (IEpos): m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18A

5-[(2,4-diclorofenil){5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

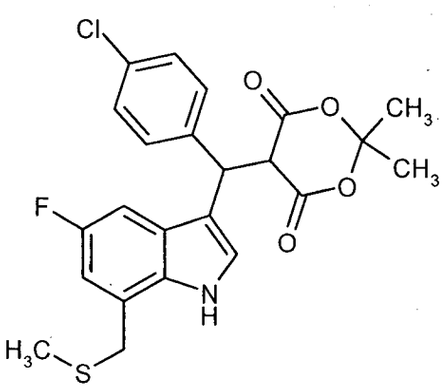


Se añadieron 0,81 g (4,60 mmol) de 2,4-diclorobenzaldehído, 0,66 g (4,60 mmol) de ácido de Meldrum y 25 mg (0,22 mmol) de D,L-prolina a una solución de 0,95 g (4,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 36 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró dando como resultado 3,10 g (97 % del teórico) del compuesto del título con una pureza del 68 % que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,75 min; EM (IEpos): m/z = 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19A

5-[(4-clorofenil){5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

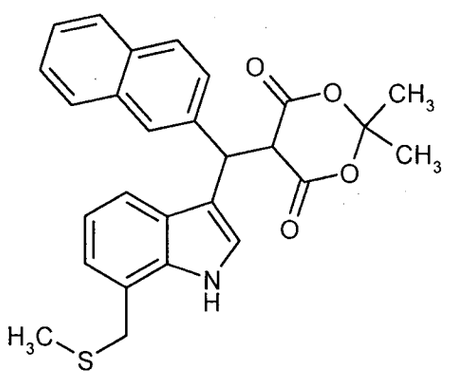


Se añadieron 0,62 g (4,41 mmol) de 4-clorobenzaldehído, 0,64 g (4,41 mmol) de ácido de Meldrum y 24 mg (0,21 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,00 g (4,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 34 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró dando como resultado 2,21 g (73 % del teórico) del compuesto del título con una pureza del 64 % que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,87 min; EM (IEpos): m/z = 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20A

2,2-dimetil-5-[{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}(naftalen-2-il)metil]-1,3-dioxano-4,6-diona



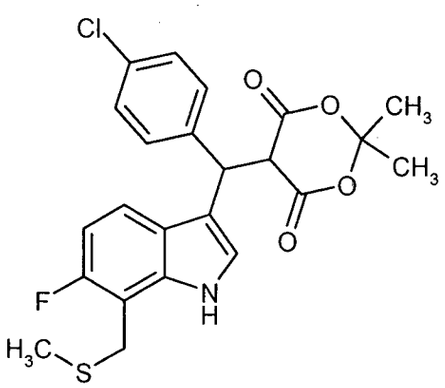
Se añadieron 694 mg (4,44 mmol) de naftaleno-2-carbaldehído, 640 mg (4,44 mmol) de ácido de Meldrum y 24 mg (0,21 mmol) de D,L-prolina a una solución de 750 mg (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 35 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Después se añadieron 35 ml adicionales de acetonitrilo y la mezcla se agitó a TA durante dos días. Se concentró, el residuo se agitó en agua y el precipitado se separó por filtración con succión y se secó a vacío a 50°C durante 1 h. El producto en bruto se agitó en acetonitrilo y el precipitado se filtró con succión y

se secó en alto vacío dando como resultado 882 mg (45 % del teórico) del compuesto del título que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,80 min; EM (IEpos): m/z = 460 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21A

5-[(4-clorofenil){6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



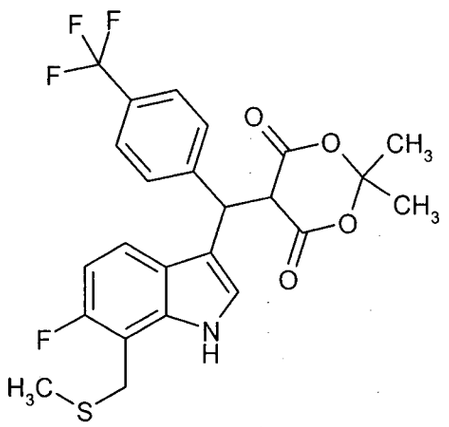
Se añadieron 1,44 g (10,24 mmol) de 4-clorobenzaldehído, 1,48 g (10,24 mmol) de ácido de Meldrum y 0,06 g (0,51 mmol) de D,L-prolina a una solución de 2,00 g (10,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A en 15 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con acetonitrilo y se secó en alto vacío. Se obtuvieron 3,32 g (67 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,59 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 5,28-5,38 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H), 11,24 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,91 min; EM (IEneg): m/z = 460 $[M-H]^-$.

Ejemplo 22A

2,2-dimetil-5-({6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}[4-(trifluorometil)fenil]metil)-1,3-dioxano-4,6-diona



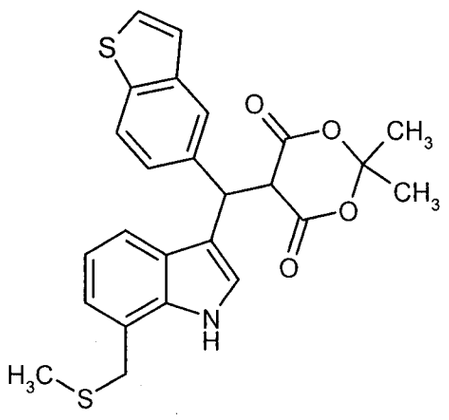
El compuesto del título se prepara partiendo de 2,00 g (10,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A y 1,78 g (10,24 mmol) de 4-(trifluorometil)benzaldehído de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 21A. Se obtuvieron 3,83 g (75 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,61 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 5,37-5,47 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 11,28 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,96 min; EM (IEneg): m/z = 494 $[M–H]^-$.

Ejemplo 23A

5-[(1-benzotiofen-5-il){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



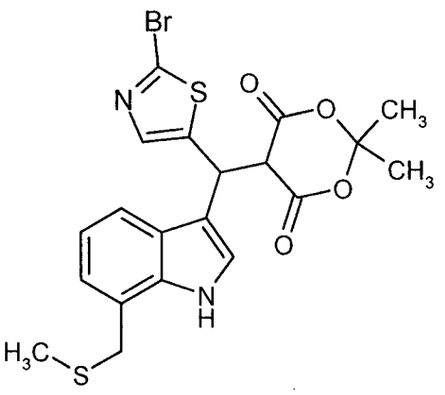
Se añadieron 1,02 g (5,66 mmol) de 1-benzotiofeno-5-carbaldehído, 0,82 g (5,66 mmol) de ácido de Meldrum y 0,03 g (0,28 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,00 g (5,66 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 8 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche y después el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del residuo por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dio como resultado 1,73 g (pureza del 71 %, 47 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,55 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 3,96 (dd, 2H), 5,31 (d, 1H), 5,53-5,56 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,08 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,84 min; EM (IEneg): m/z = 464 $[M–H]^-$.

Ejemplo 24A

5-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

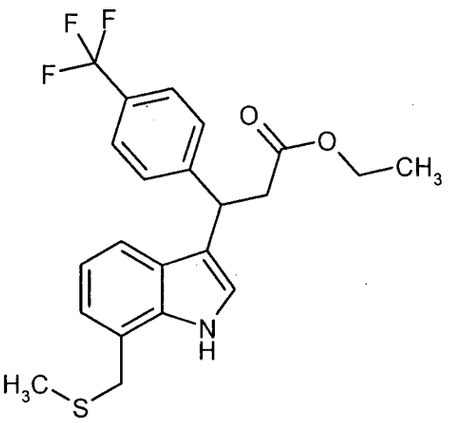


Se añadieron sucesivamente 1,02 g (7,08 mmol) de ácido de Meldrum, 0,04 g (0,34 mmol) de D,L-prolina y 1,36 g (7,08 mmol) de 2-bromo-5-formiltiazol a una solución de 1,30 g (6,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 50 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche y después el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 95/5) dio como resultado 3,58 g (pureza del 81 %, 87 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,01 min; EM (IEpos): m/z = 495 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25A

3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo



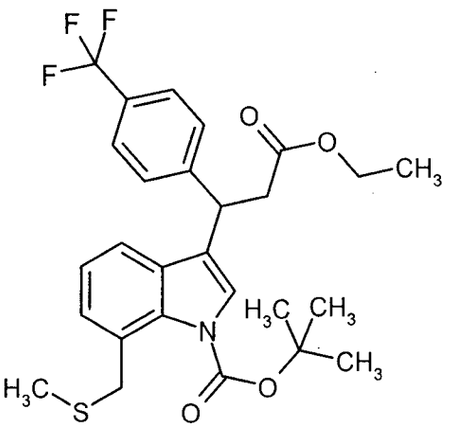
Se añadieron 0,7 mg (0,01 mmol) de polvo de cobre a 504 mg (1,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A en 8 ml de piridina y 2 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 241 mg (54 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,04 (t, 3H), 1,93 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,96 (c, 2H), 4,73 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,57-7,63 (m, 4H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,93 min; EM (IEpos): m/z = 422 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26A

3-{3-etoxi-3-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]propil}-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo



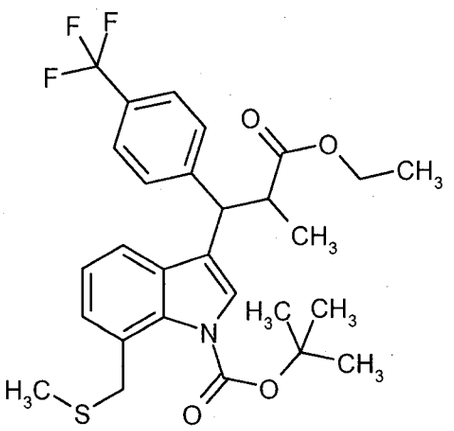
Se disolvieron 3,20 g (7,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A, 1,99 g (9,11 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y se disolvieron 0,09 g (0,76 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina en 30 ml de tetrahidrofurano y se agitaron a 50°C durante 2 h. La solución de reacción se mezcló con agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se secaron sobre sulfato de sodio, el sólido se separó por filtración y los disolventes se eliminaron a vacío. Se obtuvieron 3,91 g (96 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,06 (t, 3H), 1,63 (s, 9H), 1,67 (s, 3H), 3,14-3,31 (m, 2H), 3,92-4,06 (m, 2H), 4,17 (dd, 2H), 4,73 (t, 1H), 7,05-7,16 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,61-7,68 (m, 4H), 7,75 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,23 min; EM (IEpos): m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27A

3-{3-etoxi-2-metil-3-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]propil}-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvieron 1,60 g (3,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A en tetrahidrofurano a -78°C y se añadieron lentamente gota a gota 3,2 ml (6,44 mmol) de una solución 2 N de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano/*n*-heptano. Después de 5 min, se añadieron 0,40 ml (6,44 mmol) de iodometano y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 h y después se calentó a TA durante el curso de 2 h adicionales. La solución de reacción se mezcló con agua, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el sólido se separó por filtración y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua) dando como resultado 1,20 g (73 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diásteromeros.

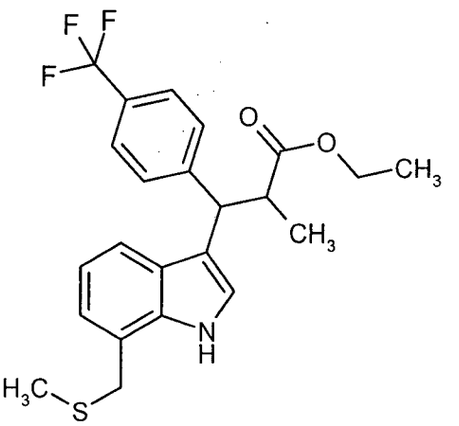
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,82-1,08 (m, 4H), 1,10-1,22 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 12H), 3,40-4,04 (m, 3H), 4,12-4,20 (m, 2H), 7,05-7,17 (m, 2H), 7,48-7,79 (m, 6H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,26 min.

Ejemplo 28A

2-metil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-

(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo



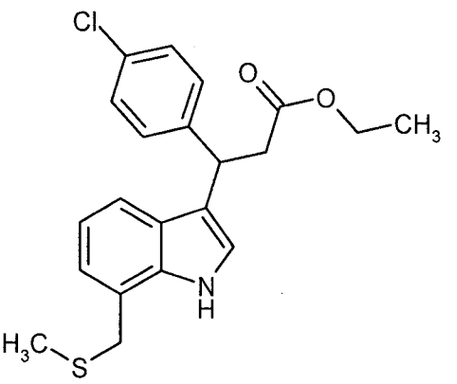
Se disolvieron 2,52 g (4,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 27A en 70 ml de diclorometano y se añadieron 14,5 ml (188,56 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de agitar a TA durante 3 h, la solución de reacción se mezcló con agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio, el sólido se separó por filtración y los disolventes se eliminaron a vacío. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 95/5) y HPLC preparativa (fase móvil: gradiente acetonitrilo-agua) dio como resultado 1,01 g (48 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,82-1,20 (m, 6H), 1,90-1,95 (m, 3H), 3,39-3,58 (m, 1H), 3,77-3,95 (m, 4H), 4,35-4,47 (m, 1H), 6,82-6,95 (m, 2H), 7,37-7,70 (m, 6H), 10,95-11,10 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,74 min; EM (IEpos): m/z = 436 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29A

3-(4-clorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



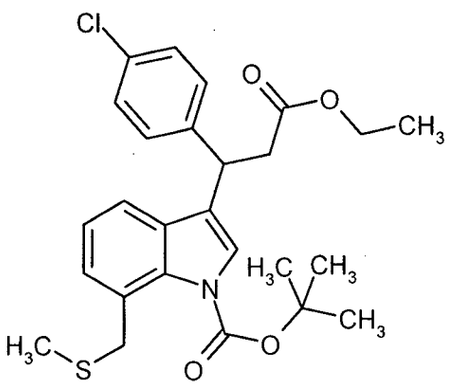
Se añadieron 18 mg (0,28 mmol) de polvo de cobre a 12,2 g (27,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A en 200 ml de piridina y 55 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se concentró y el residuo se recogió en diclorometano, se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo). Se obtuvieron 6,68 g (56 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 1,93 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,92-3,99 (m, 2H), 4,63 (t, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,50 min; EM (IEpos): m/z = 388 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30A

3-[1-(4-clorofenil)-3-etoxi-3-oxopropil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo



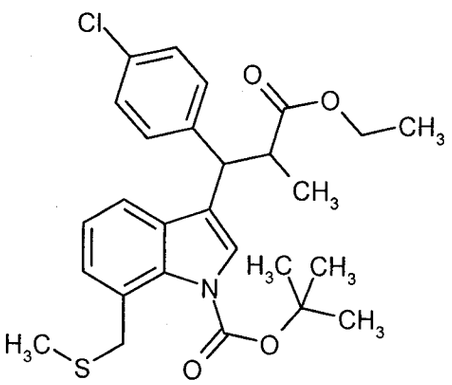
Se disolvieron 3,13 g (8,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A, 2,11 g (9,68 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y 0,10 g (0,81 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina en 30 ml de tetrahidrofurano y se agitaron a 50°C durante 2 h. La solución de reacción se mezcló con agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio, el sólido se filtró y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua) dando como resultado 4,10 g (pureza del 91 %, 95 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,07 (t, 3H), 1,62 (s, 9H), 1,67 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,92-4,06 (m, 2H), 4,17 (dd, 2H), 4,62 (t, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,29-7,46 (m, 5H), 7,70 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,23 min; EM (IEpos): m/z = 488 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31A

3-[1-(4-clorofenil)-3-etoxi-2-metil-3-oxopropil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo



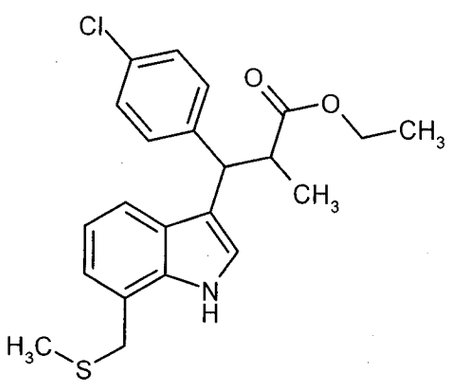
Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,62 g (pureza del 91 %, 3,01 mmol) del compuesto del Ejemplo 30A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 27A. Se obtuvieron 0,89 g (59 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,89-1,19 (m, 6H), 1,59-1,69 (m, 12H), 3,33-3,62 (m, 1H), 3,81-4,37 (m, 5H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,43-7,60 (m, 2H), 7,71-7,90 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,31 min.

Ejemplo 32A

3-(4-clorofenil)-2-metil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



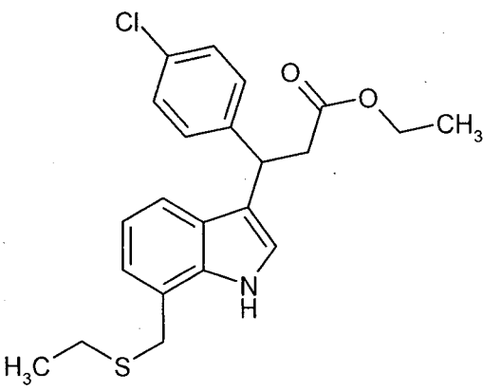
Se disolvieron 0,85 g (1,69 mmol) del compuesto del Ejemplo 31A en 10 ml de diclorometano y se añadieron 2,61 ml (33,86 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de agitar a TA durante 2 h, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó dos veces por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua). Se obtuvieron 0,42 g (61 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,87-1,18 (m, 6H), 1,90-1,95 (m, 3H), 3,31-3,51 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 4H), 4,25-4,36 (m, 1H), 6,82-6,95 (m, 2H), 7,27-7,52 (m, 6H), 10,90-11,05 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,77 / 2,82 min; EM (IEneg): m/z = 400 $[M–H]^-$.

Ejemplo 33A

3-(4-clorofenil)-3-{7-[(etilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



Se añadieron 2 mg (0,03 mmol) de polvo de cobre a 1,38 g (3,00 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A en 15 ml de piridina y 5 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de gel de sílice y se concentró. Se obtuvieron 1,13 g del compuesto objetivo con una pureza del 84 % (78 % del

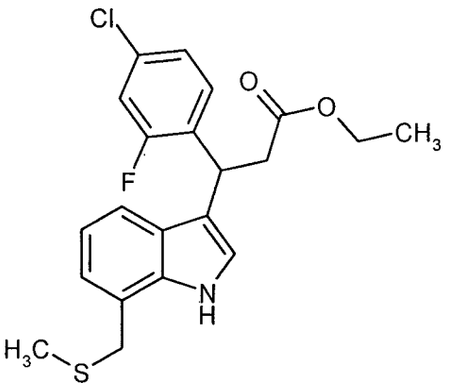
teórico).

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,38 (c, 2H), 3,05 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,90-4,00 (m, 4H), 4,62 (t, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,63 min; EM (IEpos): m/z = 402 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34A

3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



Se añadieron 5,0 mg (0,08 mmol) de polvo de cobre a 3,60 g (7,79 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A en 56 ml de piridina y 14 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de gel de sílice y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 2,23 g (70 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 1,93 (s, 3H), 3,09-3,24 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,89 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,17

(dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,52 min; EM (IEpos): m/z = 406 $[M+H]^+$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna con poli(diciclopropilmetilamida de N-metacriloil-L-leucina) de selector quiral, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 82:18; velocidad de flujo: 45 ml/min; temperatura: TA; detección por UV: 260 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en una fase aquiral (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %):

Enantiómero 34A-1:

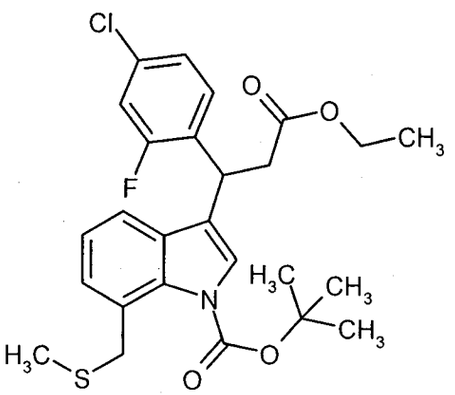
Tr = 4,37 min [columna con poli(diciclopropilmetilamida de N-metacriloil-L-leucina) de selector quiral, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 4:1; velocidad de flujo: 1,5 ml/min; temperatura: TA; detección por UV: 260 nm];

Enantiómero 34A-2:

Tr = 5,62 min [columna con poli(diciclopropilmetilamida de N-metacriloil-L-leucina) de selector quiral, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 4:1; velocidad de flujo: 1,5 ml/min; temperatura: TA; detección por UV: 260 nm].

Ejemplo 35A

3-[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-etoxi-3-oxopropil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo



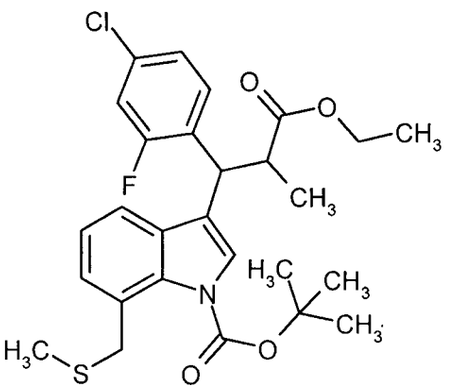
Se introdujeron 5,00 g (12,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 34A en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto en argón a 0°C, se añadieron 0,52 g (12,9 mmol) de una suspensión del 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadieron 2,82 g (12,9 mmol) de bicarbonato de di-*terc*-butilo y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. Se añadió después agua, la mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 6,1 g (98 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,07 (t, 3H), 1,62 (s, 9H), 1,67 (s, 3H), 3,15-3,28 (m, 2H), 3,92-4,06 (m, 2H), 4,17 (c, 2H), 4,85 (t, 1H), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,69 (s, 1H),

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,26 min; EM (IEpos): m/z = 506 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36A

3-[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-etoxi-2-metil-3-oxopropil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo



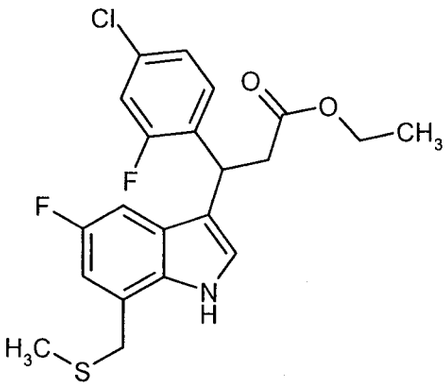
Se introdujeron 3,55 ml (7,10 mmol) de una solución 2 N de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto a –78°C, se añadió una solución de 3,00 g (5,93 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A en 20 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron 1,01 g (7,11 mmol) de yoduro de metilo a –78°C y la mezcla de reacción se calentó a TA. Se diluyó después con diclorometano, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 2,45 g (80 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,93 (t, 1,5H), 0,97-1,04 (m, 3H), 1,18 (d, 1,5H), 1,63 (s, 9H), 1,67 (s, 1,5H), 1,67 (s, 1,5H), 3,41-3,51 (m, 0,5H), 3,63-3,73 (m, 0,5H), 3,88 (c, 1H), 3,92-4,06 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 2H), 4,56 (d, 0,5H), 4,60 (d, 0,5H), 7,10-7,24 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 0,5H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,63 (t, 0,5H), 7,73 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,80 y 1,82 min; EM (IEpos): m/z = 520 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37A

3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



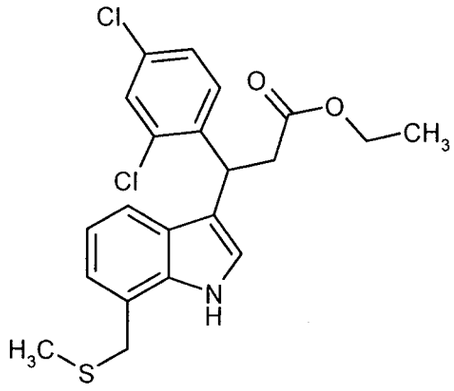
Se añadieron 1,9 mg (0,03 mmol) de polvo de cobre a 2,20 g del compuesto del Ejemplo 16A con una pureza del 71 % (3,26 mmol) en 25 ml de piridina y 6,7 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) dando como resultado 1,22 g (88 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 1,94 (s, 3H), 3,10-3,24 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,93-4,00 (m, 2H), 4,83 (t, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,92 min; EM (IEpos): m/z = 424 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38A

3-(2,4-diclorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



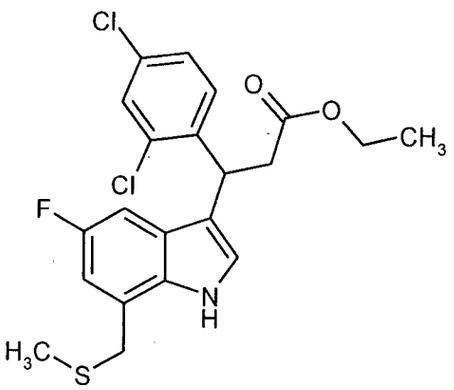
Se añadieron 5,3 mg (0,08 mmol) de polvo de cobre a 3,99 g (8,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A en 59 ml de piridina y 15 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de gel de sílice y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de acido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 2,34 g (67 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,06 (t, 3H), 1,94 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (c, 2H), 5,09 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,59 min; EM (IEpos): m/z = 422 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39A

3-(2,4-diclorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



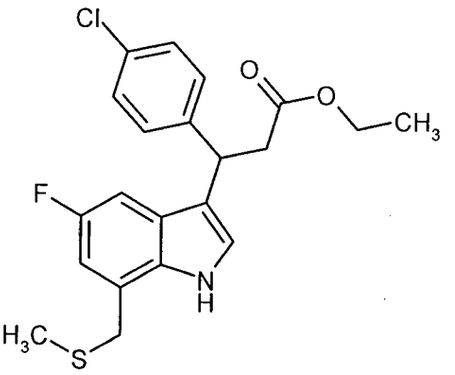
Se añadieron 2,8 mg (0,05 mmol) de polvo de cobre a 3,10 g del compuesto del Ejemplo 18A con una pureza del 68 % (4,23 mmol) en 34 ml de piridina y 8 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 1,52 g (82 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 1,95 (s, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (c, 2H), 5,02 (t, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,59 min; EM (IEpos): m/z = 440 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40A

3-(4-clorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo

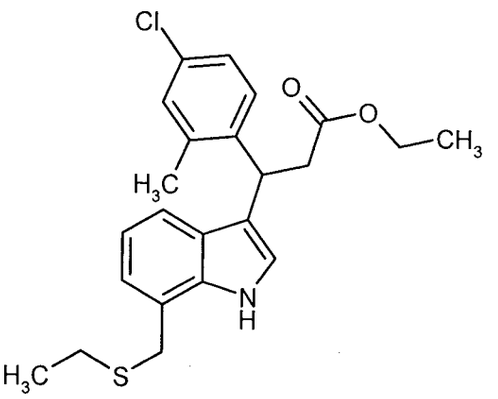


Se añadieron 2,0 mg (0,03 mmol) de polvo de cobre a 2,21 g (3,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A con una pureza del 64 % en 23 ml de piridina y 6 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 1,29 g (82 % del teórico) del compuesto del título con una pureza del 79 %.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,54 min; EM (IEpos): m/z = 406 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41A

3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-{7-[(etilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



Se añadieron 849 mg (5,49 mmol) de 4-cloro-2-metilbenzaldehído, 791 mg (5,49 mmol) de ácido de Meldrum y 30,1 mg (0.26 mmol) de D,L-prolina a una

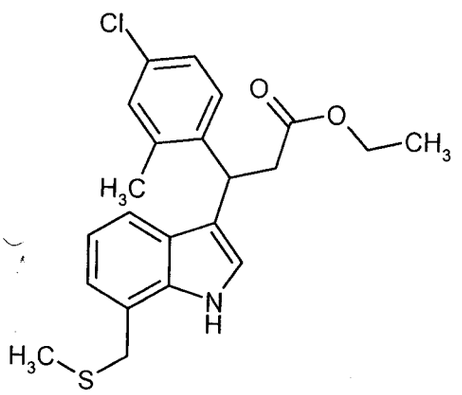
solución de 1,00 g (5,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A en 44 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró, el residuo se recogió en éter dietílico y un precipitado se separó y descartó. La concentración dio como resultado 2,70 g de un producto en bruto, del que se introdujeron 2,40 g en 9,5 ml de piridina y 2,5 ml de etanol y se añadieron 0,9 mg (14 µmol) de polvo de cobre. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de gel de sílice y se concentró. Se obtuvieron 950 mg de un producto en bruto y se introdujeron en 14,2 ml de piridina y 3,7 ml de etanol y se añadieron 1,3 mg (21 µmol) de polvo de cobre. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de gel de sílice y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 620 mg del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,04 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,38 (c, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,91-3,99 (m, 4H), 4,81 (t, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,73 min; EM (IEpos): m/z = 416 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42A

3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



Se añadieron 1,44 g (9,31 mmol) de 4-cloro-2-metilbenzaldehído, 1,34 g (9.31 mmol) de ácido de Meldrum y 48,7 mg (0,42 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,50 g (8.46 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 70 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 3,43 g de un producto en bruto y se introdujeron en 53 ml de piridina y 14 ml de etanol y se añadieron 4,8 mg (75 µmol) de polvo de cobre. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de gel de sílice y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 1,68 g (49 % del teórico) del compuesto del título.

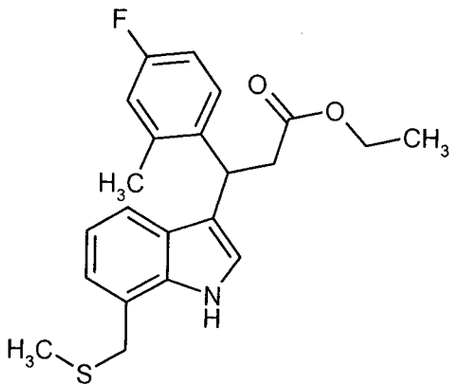
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,04 (t, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,87-4,00 (m, 4H), 4,81 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,93

(d, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,63 min; EM (IEpos): m/z = 402 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43A

3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



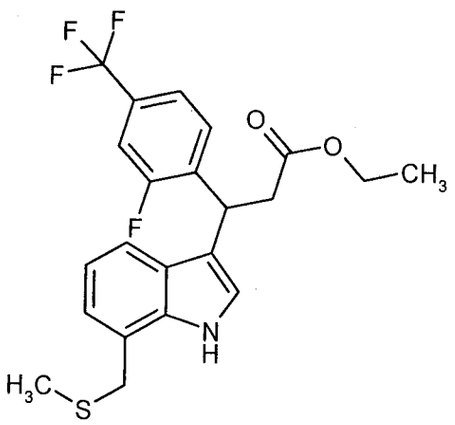
Se añadieron 614 mg (4,44 mmol) de 4-fluoro-2-metilbenzaldehído, 640 mg (4,44 mmol) de ácido de Meldrum y 24,4 mg (0,21 mmol) de D,L-prolina a una solución de 750 mg (4.23 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 35 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se añadieron 35 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a TA durante dos días. Se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %). Se obtuvieron 860 mg de un producto y se introdujeron en 15 ml de piridina y 5,2 ml de etanol y se añadieron 1,2 mg de (19 µmol) de polvo de cobre. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 607 mg (37 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,04 (t, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,96 (c, 2H), 4,81 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,80 min; EM (IEpos): m/z = 386 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44A

3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



Se añadieron 1,54 g (8,00 mmol) de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído, 1,15 g (8,00 mmol) de ácido de Meldrum y 44 mg (0,38 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,50 g (7,62 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 62 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró dando como resultado 4,47 g de un producto en bruto que se introdujo en 48 ml de piridina y 12 ml de etanol y se añadieron 4 mg (63 µmol) de polvo de cobre. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 2,74 g (82 % del teórico) del compuesto del

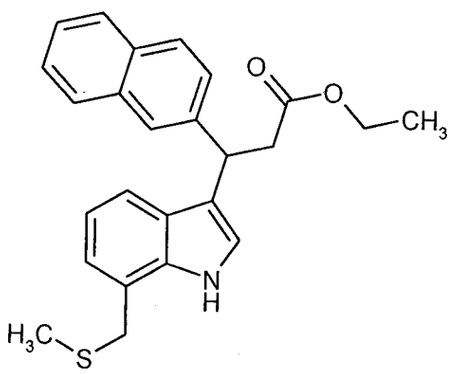
título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,04 (t, 3H), 1,93 (s, 3H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (c, 2H), 4,99 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,89 min; EM (IEpos): m/z = 440 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45A

3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-(naftalen-2-il)propanoato de etilo



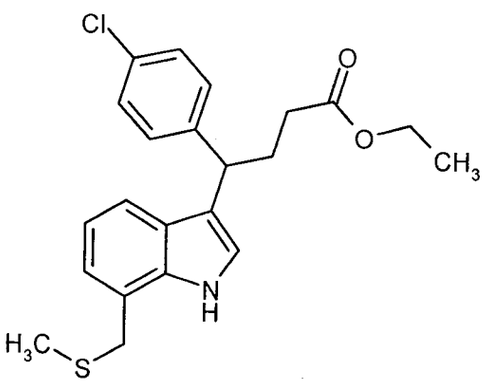
Se añadieron 1,2 mg (0,02 mmol) de polvo de cobre a 882 mg (1,92 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A en 15 ml de piridina y 5 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) y HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente acetonitrilo/agua) dando como resultado 635 mg (82 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,02 (t, 3H), 1,92 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,88-3,99 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38-7,51 (m, 4H), 7,75-7,87 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,52 min; EM (IEpos): m/z = 404 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46A

4-(4-clorofenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanoato de etilo



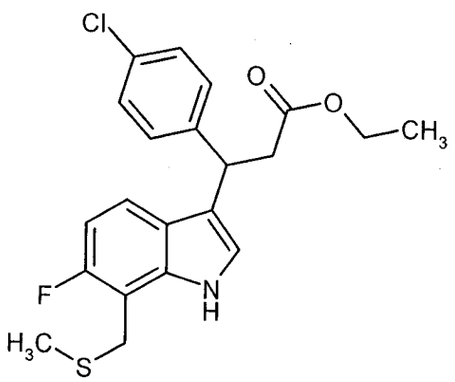
Se añadieron 1,75 ml de ácido sulfúrico concentrado a 1,00 g (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 36 en 25 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar, se añadió la mezcla de reacción a solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %). Se obtuvieron 0,45 g (39 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,15 (t, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,17-2,44 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,13-4,19 (m, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,29-7,36 (m, 5H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,93 min; EM (IEpos): m/z = 402 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47A

3-(4-clorofenil)-3-{6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



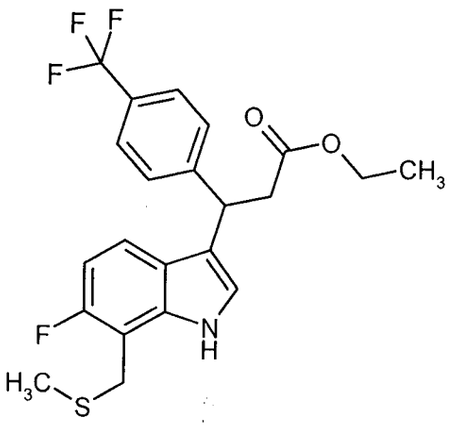
Se añadieron 23 mg (0,36 mmol) de polvo de cobre a 3,31 g (7,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A en 13 ml de piridina y 3 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y después la piridina se eliminó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró. Se prepurificó inicialmente la mezcla de producto en bruto-gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 5/1 → 3/1) y el producto se purificó de nuevo por HPLC preparativa (gradiente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 2,38 g (82 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 1,98 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,92-4,00 (m, 4H), 4,62 (t, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 3H), 11,13 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 5,06 min; EM (IEneg): m/z = 404 $[M–H]^-$.

Ejemplo 48A

3-{6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo



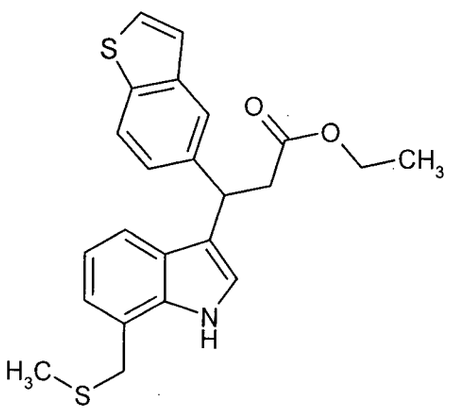
Se preparó el compuesto del título partiendo de 3,82 g (7,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 22A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 47A. Se obtuvieron 3,05 g (90 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,03 (t, 3H), 1,98 (s, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 3,91-4,00 (m, 4H), 4,72 (t, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,57-7,63 (m, 4H), 11,17 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 5,11 min; EM (IEneg): m/z = 438 $[M–H]^-$.

Ejemplo 49A

3-(1-benzotiofen-5-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,73 g (pureza del 71 %,

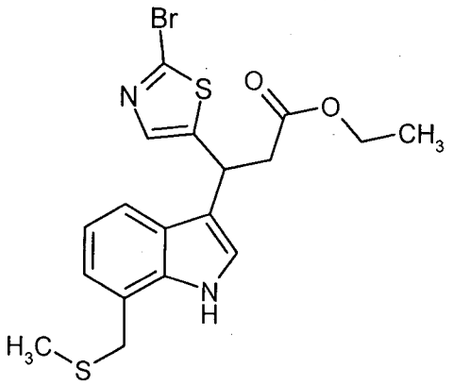
3,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 47A. Se obtuvieron 1,23 g (81 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,03 (t, 3H), 1,92 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,91-4,00 (m, 2H), 4,75 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 10,96 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 5,02 min; EM (IEpos): m/z = 410 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50A

3-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



Se añadieron 19 mg (0.29 mmol) de polvo de cobre a 3,57 g (pureza del 81 %, 5,87 mmol) del compuesto del Ejemplo 24A en 15 ml de piridina y 8 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h y después se filtró el cobre a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró, el residuo se agitó con éter dietílico/diclorometano y el líquido precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 1,24 g (46 % del teórico) del

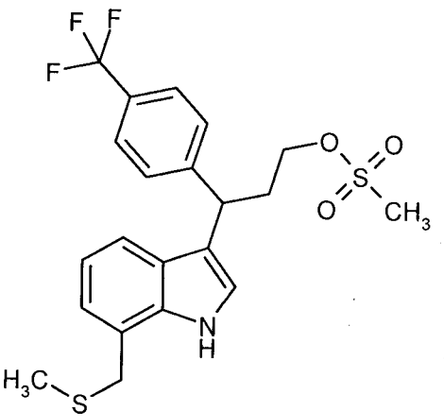
compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,08 (t, 3H), 1,95 (s, 3H), 3,20 (d, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,97 (t, 1H), 6,89-6,99 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,28 min; EM (IEpos): m/z = 439 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51A

Metanosulfonato de 3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]propilo



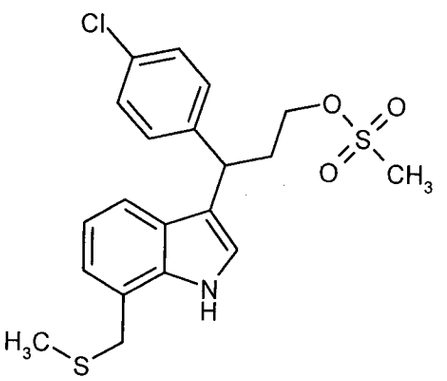
Se añadieron 0,06 ml (0,45 mmol) de trietilamina y 3,3 mg (0,03 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 101 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 1 en 5,5 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,03 ml (0,40 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dio como resultado 101 mg (83 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,55-2,69 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,10-4,22 (m, 2H), 4,44 (t, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,35 min; EM (IEpos): m/z = 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52A

Metanosulfonato de 3-(4-clorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo



Se añadieron 4,06 ml (29,1 mmol) de trietilamina y 209 mg (1,71 mmol) de 4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina a 5,93 g (17,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 2 en 345 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 2,0 ml (25,7 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 6,90 g (95 % del teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

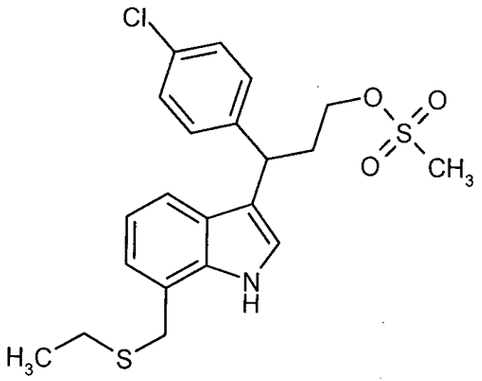
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,08-4,19 (m, 2H), 4,33 (t, 1H), 6,85 (t,

1H), 6,93 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,70 min; EM (IEpos): m/z = 424 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53A

Metanosulfonato de 3-(4-clorofenil)-3-{7-[(etilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo



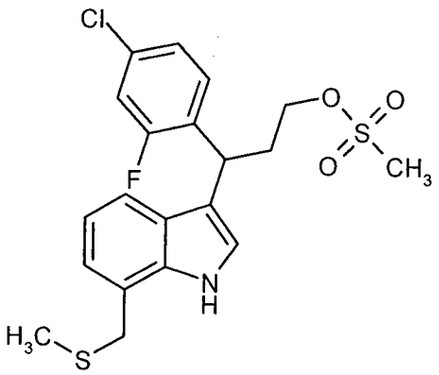
Se añadieron 0,27 ml (1,96 mmol) de trietilamina y 14,1 mg (0,12 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 415 mg (1.15 mmol) del compuesto del Ejemplo 3 en 23 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,13 ml (1,73 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dio como resultado 520 mg (100 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,43 min; EM (IEpos): m/z = 438 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54A

Metanosulfonato de 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-

3-il}propilo



Se añadieron 1,1 ml (7,77 mmol) de trietilamina y 55,8 mg (0,46 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 1,66 g (4,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 4 en 93 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,5 ml (6,85 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 1,94 g (96 % del teórico) del compuesto del título.

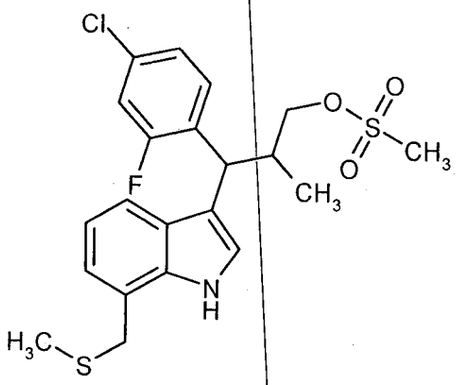
CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,35 min; EM (IEpos): m/z = 442 $[M+H]^+$.

Enantiómero 54A-1:

Se hicieron reaccionar 1,48 g (4,07 mmol) de enantiómero 4-1 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 54A. Se obtuvieron 1,88 g (100 % del teórico) del enantiómero correspondiente del compuesto del título como producto en bruto que se hizo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 55A

Metanosulfonato de 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

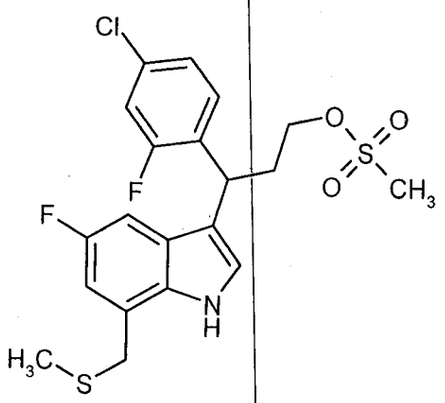


Se añadieron 0,04 ml (0,27 mmol) de trietilamina y 1,9 mg (0,02 mmol) de 4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina a 60 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 5 en 4 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,02 ml (0,24 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche y después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 70 mg (97 % del teórico) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,73 y 2,81 min; EM (IEpos): m/z = 456 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56A

Metanosulfonato de 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

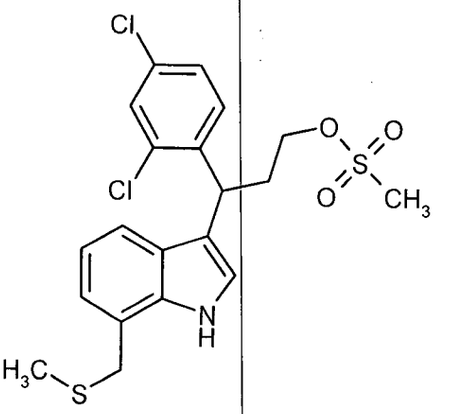


Se añadieron 0,35 ml (2,54 mmol) de trietilamina y 18,2 mg (0,15 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 570 mg (1,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 6 en 40 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,17 ml (2,24 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche y después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 670 mg (98 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,37 min; EM (IEpos): m/z = 460 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57A

Metanosulfonato de 3-(2,4-diclorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

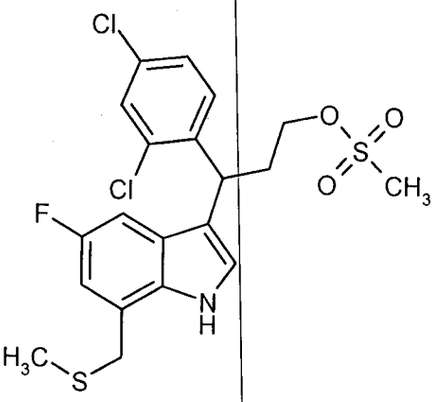


Se añadieron 1,1 ml (7,93 mmol) de trietilamina y se añadieron 57,0 mg (0,47 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 1,77 g (4,66 mmol) del compuesto del Ejemplo 7 en 95 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,5 ml (7,00 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) dando como resultado 1,98 g (93 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,45 min; EM (IEpos): m/z = 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58A

Metanosulfonato de 3-(2,4-diclorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

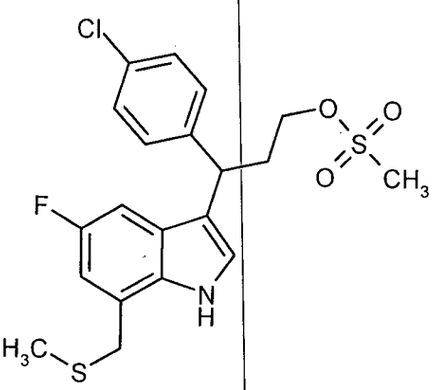


Se añadieron 0,6 ml (4,48 mmol) de trietilamina y 32,2 mg (0,26 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 1,05 g (2,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 en 53 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,3 ml (3,95 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,36 g (97 % del teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,47 min; EM (IEpos): m/z = 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59A

Metanosulfonato de 3-(4-clorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

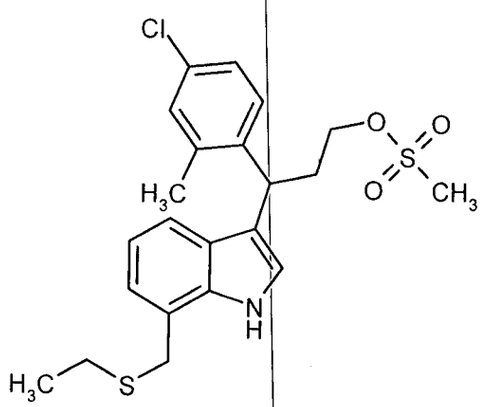


Se añadieron 0,3 ml (2,28 mmol) de trietilamina y 16,4 mg (0,13 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 488 mg (1,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 9 en 27 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,16 ml (2,01 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 445 mg (71 % del teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,59 min; EM (IEpos): m/z = 442 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60A

Metanosulfonato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-{7-[(etilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo



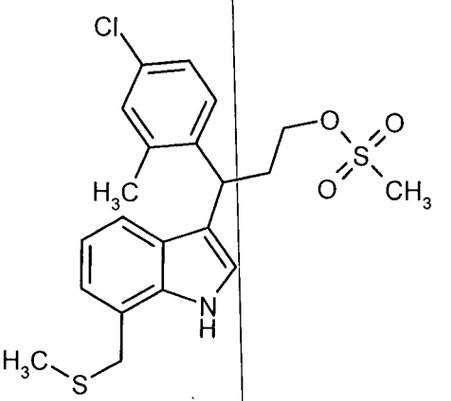
Se preparó el compuesto del título partiendo de 250 mg (0,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 10 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 54A. Se obtuvieron 308 mg (100 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,15 (t, 3H), 2,25-2,42 (m, 2H), 2,39 (c, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,10-4,24 (m, 2H), 4,51 (t, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,51 min; EM (IEpos): m/z = 452 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61A

Metanosulfonato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

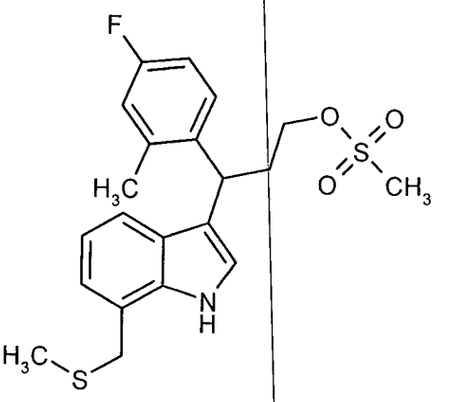


Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,24 g (3,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 11 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 54A. Se obtuvieron 1,41 g (93 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,40 min; EM (IEpos): m/z = 438 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62A

Metanosulfonato de 3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo



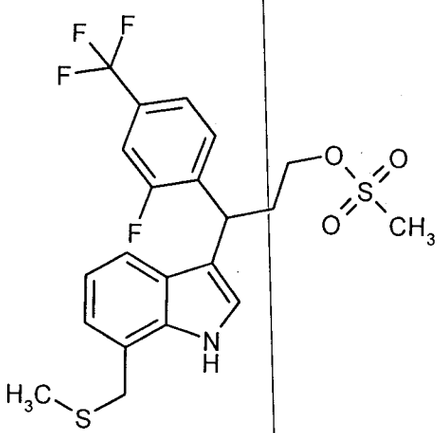
Se añadieron 0,17 ml (1,24 mmol) de trietilamina y 8,9 mg (0,07 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 250 mg (0,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 12 en 15 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,09 ml (1,09 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de

reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 294 mg (96 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,28 min; EM (IEpos): m/z = 422 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63A

Metanosulfonato de 3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

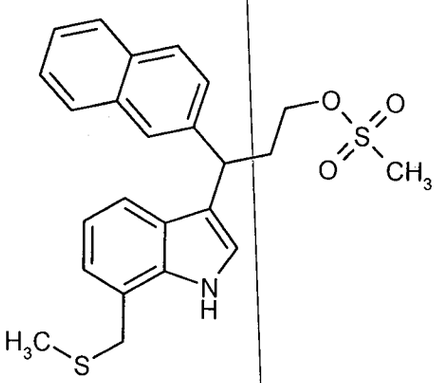


Se añadieron 1,3 ml (9,41 mmol) de trietilamina y 67,6 mg (0,55 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 2,20 g (5.54 mmol) del compuesto del Ejemplo 13 en 112 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,64 ml (8,30 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 2,66 g (94 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,44 min; EM (IEpos): m/z = 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64A

Metanosulfonato de 3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-(naftalen-2-il)propilo

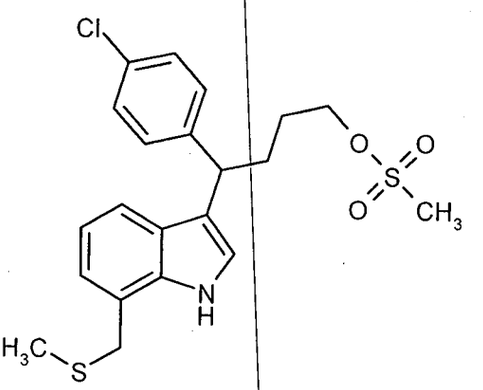


Se añadieron 0,16 ml (1,18 mmol) de trietilamina y 8,5 mg (0,07 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 250 mg (0,69 mmol) del compuesto del Ejemplo 14 en 15 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,08 ml (1,04 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 302 mg (99 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,35 min; EM (IEpos): m/z = 440 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65A

Metanosulfonato de 4-(4-clorofenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butilo

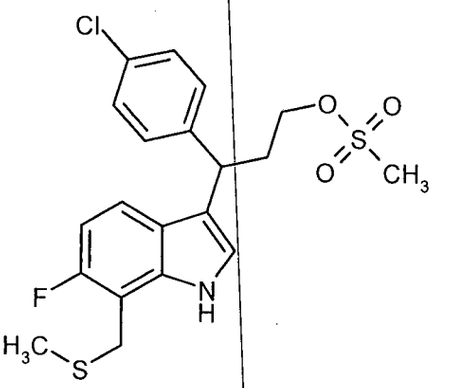


Se añadieron 0,14 ml (1,00 mmol) de trietilamina y 7,2 mg (0,06 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 212 mg (0,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 15 en 12 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadieron 0,07 ml (0,88 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 255 mg (98 % del teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,74 min; EM (IEpos): m/z = 438 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66A

Metanosulfonato de 3-(4-clorofenil)-3-{6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1H-indol-3-il}propilo

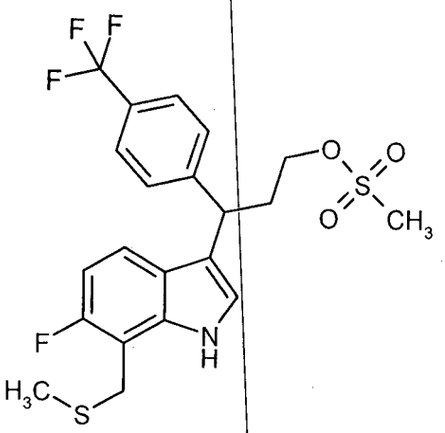


Se añadieron 0,63 ml (4,53 mmol) de trietilamina, 0,04 g (0,35 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 0,3 ml (3,83 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 1,27 g (3,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 16 en 43 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,55 g del compuesto del título como producto en bruto y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,41 min; EM (IEpos): m/z = 442 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67A

Metanosulfonato de 3-{6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]propilo

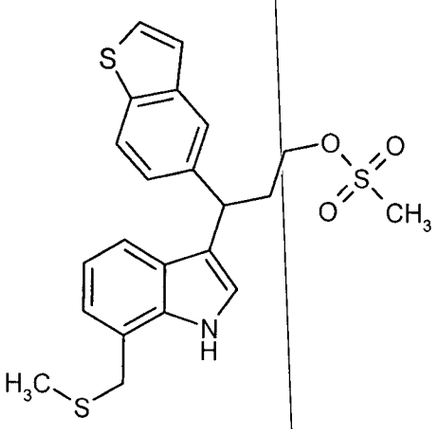


Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,81 g (4,55 mmol) del compuesto del Ejemplo 17 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 66A. Se obtuvieron 2,20 g del compuesto del título como producto en bruto y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,44 min; EM (IEpos): m/z = 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68A

3-(1-benzotiofen-5-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilmetanosulfonato



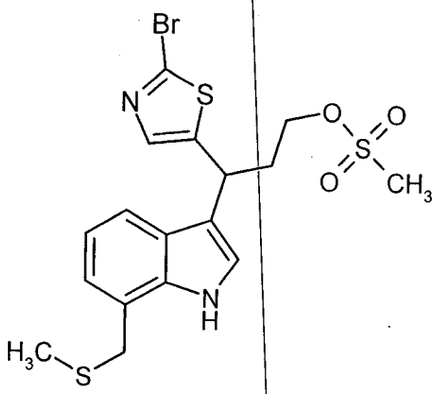
Se preparó el compuesto del título partiendo de 640 mg (1,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 18 de forma análoga a la síntesis del compuesto del

Ejemplo 66A. Se obtuvieron como producto en bruto 768 mg del compuesto del título y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,39 min; EM (IEpos): m/z = 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69A

Metanosulfonato de 3-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo



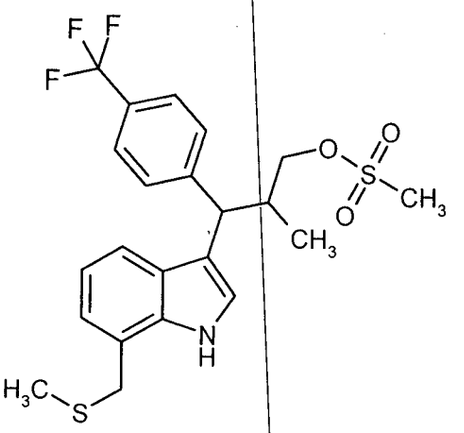
Se añadieron 0,25 ml (1,77 mmol) de trietilamina, 15 mg (0,12 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 0,1 ml (1,30 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 470 mg (1,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 19 en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo filtrado-agua) dando como resultado 512 mg (91 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 2,44-2,64 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 4,13-4,23 (m, 2H), 4,69 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,26 min; EM (IEpos): m/z = 475 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70A

Metanosulfonato de 2-metil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]propilo

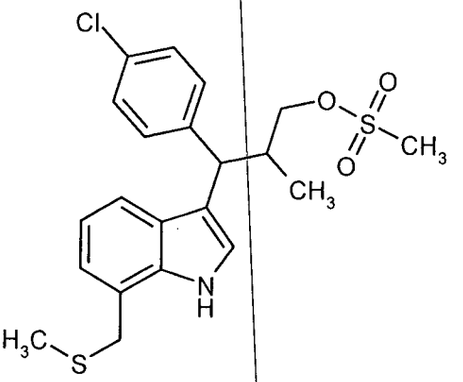


Se preparó el compuesto del título partiendo de 566 mg (1.44 mmol) del compuesto del Ejemplo 20 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 69A. Se obtuvieron 622 mg (92 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,64 / 2,69 min; EM (IEneg): m/z = 470 $[M-H]^-$.

Ejemplo 71A

Metanosulfonato de 3-(4-clorofenil)-2-metil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

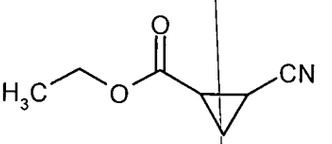


Se preparó el compuesto del título partiendo de 202 mg (0,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 21 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 69A. Se obtuvieron 221 mg (90 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,37 / 2,43 min; EM (IEneg): m/z = 436 $[M–H]^-$.

Ejemplo 72A

2-cianociclopropanocarboxilato de etilo [isómero en *trans* racémico]



Se introdujeron 40,2 g (291 mmol) de carbonato de potasio en 89 ml de DMF a TA, 9,6 ml (146 mmol) de acrilonitrilo, 15,5 ml (146 mmol) de cloroacetato de etilo y se añadieron 1,96 g (8,61 mmol) de cloruro de benciltrietilamonio y la mezcla se agitó a TA durante 3 días. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por destilación a vacío. Se obtuvieron 6,50 g (30 % del teórico) del compuesto del título (intervalo de ebullición: 63-66°C/90000 pascales (0,9 mbar)) y se obtuvieron

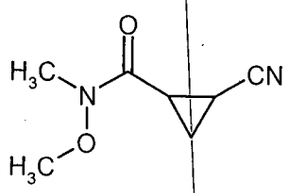
1,41 g (7 %) del isómero *cis* correspondiente (intervalo de ebullición: 85-89°C/90000 pascales (0,9 mbar)).

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,21 (t, 3H), 1,39 (ddd, 1H), 1,57 (ddd, 1H), 2,20 (ddd, 1H), 2,41 (ddd, 1H), 4,11 (c, 2H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 3,00 min; EM (IIEpos): m/z = 139 $[M]^+$.

Ejemplo 73A

2-ciano-*N*-metoxi-*N*-metilciclopropanocarboxamida [isómero en *trans* racémico]



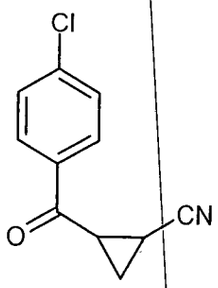
Se introdujeron 6,50 g (46,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 72A en 20 ml de metanol a TA, se añadieron 46,7 ml (46,7 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió después ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH fue 2, la mezcla se extrajo con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en 8,5 ml (117 mmol) de cloruro de tionilo y se agitó a 65°C durante 4 h. El enfriamiento estuvo seguido por concentración y el residuo se recogió dos veces en éter dietílico y se concentró de nuevo cada vez. El residuo se introdujo en 17 ml de diclorometano, 3,43 g (35,1 mmol) de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina y se añadieron 9,8 ml (70,3 mmol) de trietilamina y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. Se añadió agua, las fases se separaron, se llevaron a cabo dos extracciones con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil:

diclorometano/metanol 9/1) dando como resultado 1,72 g (24 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,43 (ddd, 1H), 1,46-1,53 (m, 1H), 1,93 (ddd, 1H), 2,75-2,82 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 4,78 (s, 2H).

Ejemplo 74A

2-[(4-clorofenil)carbonil]ciclopropanocarbonitrilo [isómero en *trans* racémico]



Se introdujeron 3,5 ml (3,50 mmol) de una solución 1 N de bromuro de clorofenilmagnesio en éter dietílico en 5 ml de THF a TA en argón, se añadió una solución de 490 mg (3,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A en 5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se llevaron a cabo dos extracciones con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 714 mg del compuesto del título con una pureza del 54 % (59 % del teórico) y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

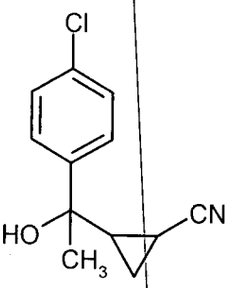
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,52 (ddd, 1H), 1,68 (ddd, 1H), 2,34 (ddd, 1H), 3,71 (ddd, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 8,11-8,16 (m, 2H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 6,16 min; EM (IEpos): m/z = 205 $[M]^+$.

Ejemplo 75A

2-[1-(4-clorofenil)-1-hidroxietil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de

diastereómeros en *trans*]

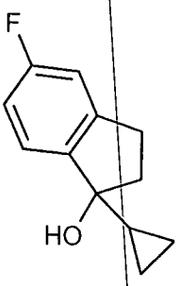


Se introdujeron 714 mg del compuesto del Ejemplo 74A con una pureza del 54 % (1,89 mmol) en 7 ml de éter dietílico a TA, se añadieron 0,94 ml (2,83 mmol) de una solución 3 N de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada en hielo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua) dando como resultado 257 mg (55 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,96-1,07 (m, 1H), 1,13-1,20 (m, 0,4H), 1,21-1,27 (m, 0,6H), 1,44 (s, 1,2H), 1,50-1,56 (m, 0,4H), 1,52 (s, 1,8H), 1,67-1,73 (m, 0,6H), 1,97-2,04 (ddd, 1H), 5,21 (s, 0,6H), 5,23 (s, 0,4H), 7,35-7,43 (m, 2,4H), 7,49-7,55 (m, 1,6H).

Ejemplo 76A

1-ciclopropil-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol



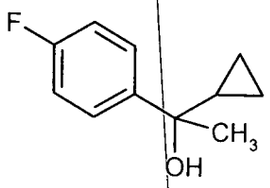
Se introdujeron 2,00 g (13,3 mmol) de 5-fluoro-1-indanona en 50 ml de éter dietílico a TA, se añadieron 40 ml (20,0 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada en hielo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 2,22 g (87 % del teórico) del compuesto del título que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,24-0,36 (m, 4H), 1,00-1,09 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,83-2,92 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 6,94-7,07 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,69 min; EM (IEpos): m/z = 175 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 77A

1-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etanol



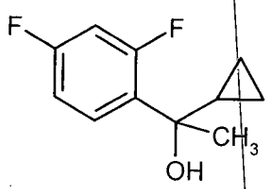
Se disolvieron 0,50 g (5,94 mmol) de acetilciclopropano a 0°C en 5 ml de éter dietílico y se añadieron gota a gota lentamente 8,9 ml (8,91 mmol) de una solución 1 N de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en tetrahidrofurano. La agitación a 0°C durante 1 h estuvo seguida por calentamiento a TA y la solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10/1) dando como resultado 0,99 g (93 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,15-0,25 (m, 1H), 0,27-0,38 (m, 2H), 0,39-0,47 (m, 1H), 1,10-1,18 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 2H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 3,96 min.

Ejemplo 78A

1-ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)etanol



Se disolvieron 1,50 g (9,61 mmol) de 2',4'-difluoroacetofenona a 0°C en 8 ml de éter dietílico y se añadieron lentamente gota a gota 38,4 ml (19,21 mmol) de

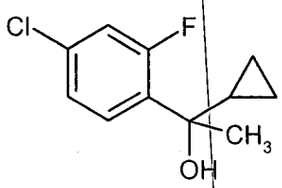
una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano. La agitación a 0°C durante 1 h estuvo seguida por calentamiento a TA y la solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua) dando como resultado 0,63 g (33 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,10-0,19 (m, 1H), 0,22-0,34 (m, 2H), 0,45-0,54 (m, 1H), 1,26-1,35 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 4,93 (s, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 3,61 min.

Ejemplo 79A

1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropiletanol



Se recogieron 114,6 ml (57,31 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano a 0°C en 23 ml de éter dietílico y se añadieron gotas a gota lentamente 4,95 g (28,65 mmol) de 4'-cloro-2'-fluoroacetofenona disueltos en 5 ml de éter dietílico. La agitación a 0°C durante 1 h estuvo seguida por calentamiento a TA y la solución de reacción se mezcló con acetonitrilo, agua y un poco de tierra de diatomeas y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas

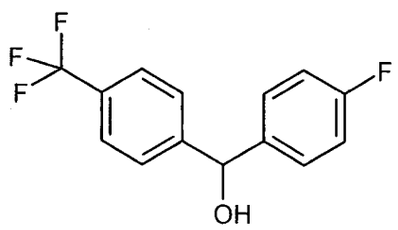
se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua) dando como resultado 4,30 g (70 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,10-0,19 (m, 1H), 0,21-0,37 (m, 2H), 0,47-0,54 (m, 1H), 1,26-1,35 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 4,97 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H).

EM (IEpos): m/z = 197 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 80A

(4-fluorofenil)[4-(trifluorometil)fenil]metanol



Se disolvió 1,00 g (5,71 mmol) de 4-bromofluorobenceno en 10 ml de tetrahidrofurano a -78°C. La adición de 2,2 ml (6,86 mmol) de una solución 1,6 N de *n*-butillitio en hexano estuvo seguida por agitación durante 15 min y después se añadieron gota a gota 1,26 g (6,86 mmol) de trifluoro-*p*-tolualdehído disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y después a TA durante 1 h. La solución de reacción se mezcló con agua y diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua). Se

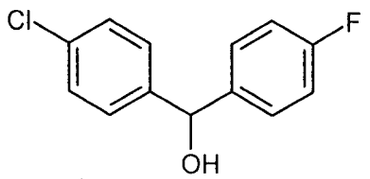
obtuvieron 1,02 g (66 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,82 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 7,14 (t, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,67 (d, 2H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2.41 min; EM (IEpos): m/z = 271 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81A

(4-clorofenil)(4-fluorofenil)metanol



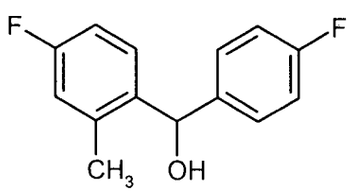
Se preparó el compuesto del título partiendo de 6,00 g (34,29 mmol) de 4-bromofluorobenceno y de 5,78 g (41,14 mmol) de 4-clorobenzaldehído de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 80A. Se obtuvieron 7,14 g (88 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,72 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 6H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,31 min; EM (IEpos): m/z = 219 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 82A

(4-fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metanol



Se disolvió 1,00 g (5,29 mmol) de 2-bromo-5-fluorotolueno en 10 ml de tetrahidrofurano a -78°C. La adición de 4,0 ml (6,35 mmol) de una solución 1,6 N de *n*-butillitio en hexano estuvo seguida por agitación durante 15 min y

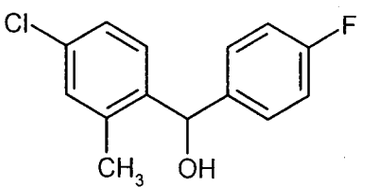
después se añadieron gota a gota 0,79 g (6,35 mmol) de *p*-fluorobenzaldehído disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Los disolventes se eliminaron a vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua). Se obtuvieron 0,56 g (43 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,19 (s, 3H), 5,81 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,98 min; EM (IEpos): m/z = 217 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 83A

(4-cloro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metanol



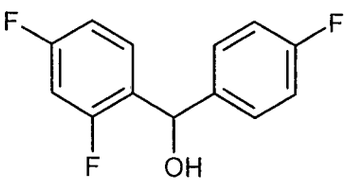
Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,00 g (4,87 mmol) de 2-bromo-5-clorotolueno y se obtuvieron 0,72 g (5,84 mmol) de 4-fluorobenzaldehído de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 80A. 0,64 g (52 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,17 (s, 3H), 5,81 (d, 1H), 5,91 (d, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,46 (d, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,15 min; EM (IEpos): m/z = 233 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 84A

(2,4-difluorofenil)(4-fluorofenil)metanol



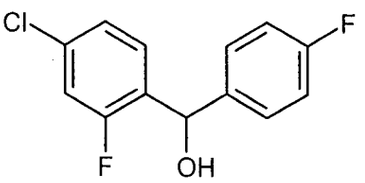
Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,00 g (5,71 mmol) de 4-bromofluorobenceno y se obtuvieron 0,97 g (6.86 mmol) de 2,4-difluorobenzaldehído de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 80A. Se obtuvieron 0,53 g (38 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,90 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 7,05-7,19 (m, 4H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,18 min; EM (IEpos): m/z = 221 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 85A

(4-cloro-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol



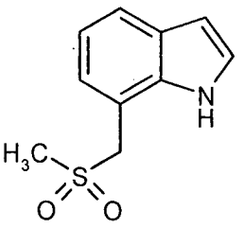
Se preparó el compuesto del título partiendo de 4,60 g (26,28 mmol) de 4-bromofluorobenceno y 5,00 g (31,53 mmol) de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 80A. Se obtuvieron 4,45 g (66 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,90 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 4H), 7,57 (t, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2.41 min; EM (IEpos): m/z = 237 $[M-OH]^+$.

Ejemplo 86A

7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



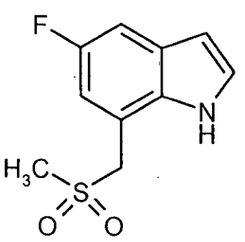
Se añadieron 36,7 g (149 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico puro al 70 % a 12,0 g (67,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 800 ml de tetrahidrofurano a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. La adición de 100 ml de una solución de sulfito de sodio acuosa saturada estuvo seguida por extracción con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron cinco veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 11,0 g (75 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,2 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 6,48 (dd, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 2,88 (s, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 0,74 min; EM (IEpos): m/z = 210 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87A

5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 35,4 g (143 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico puro al 70 % en 5 partes a 14,0 g (71,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 700 ml de

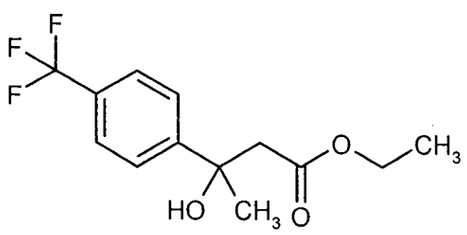
tetrahidrofurano a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la fase acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 15,7 g (84 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,3 (s, 1 H), 7,50 (t, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,02 (dd, 1 H), 6,48 (dd, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 2,91 (s, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 1,59 min; EM (IEneg): m/z = 226 $[M–H]^-$.

Ejemplo 88A

3-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]butanoato de etilo



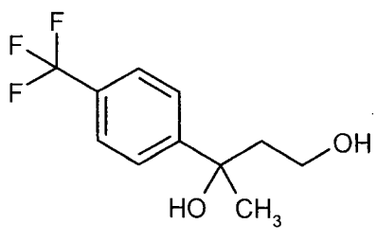
Se añadieron gota a gota 19,9 ml (31,89 mmol) de una solución 1,6 N de *n*-butillitio en hexano a una solución de 6,7 ml (31,89 mmol) de hexametildisilazano en 50 ml de tetrahidrofurano a 0°C y la mezcla se agitó durante 15 min y después se enfrió a –78°C. Se añadieron 3,12 ml (31,89 mmol) de acetato de etilo, la mezcla se extrajo durante 1 h y, después de la adición de 5,00 g (26,57 mmol) de 4-trifluorometilacetofenona, se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano, se agitó a –78°C durante una hora adicional. Se añadió ácido clorhídrico 1N a la solución de reacción y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.

El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 8/2) dando como resultado 7,14 g (97 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,62-7,70 (m, 4H), 5,49 (s, 1H), 3,90 (c, 2H), 2,78 (c, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,00 (t, 3H).

Ejemplo 89A

3-[4-(trifluorometil)fenil]butano-1,3-diol

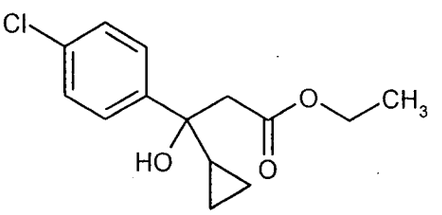


Se añadieron gota a gota 7,00 g (25,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 88A, disueltos en 150 ml de tetrahidrofurano, a 76,0 ml (76,0 mmol) de una solución 1 N de hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano en 250 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de adición de ácido clorhídrico 1 N, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El secado sobre sulfato de sodio y la filtración se siguieron por eliminación de los disolventes en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de diclorometano/metanol) dando como resultado 5,55 g (pureza del 91 %, 85 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,61-7,69 (m, 4H), 5,22 (s, 1H), 4,36-4,41 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 1H), 1,93 (t, 2H), 1,44 (s, 3H).

Ejemplo 90A

3-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-3-hidroxipropanoato de etilo



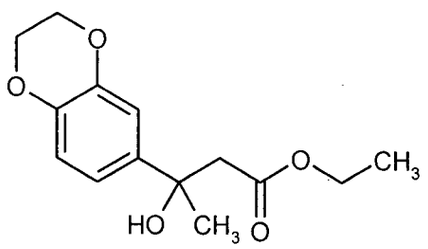
Se añadieron gota a gota 13,8 ml (22,14 mmol) de una solución 1,6 N de *n*-butillitio en hexano a una solución de 4,7 ml (22,14 mmol) de hexametildisilazano en 17 ml de tetrahidrofurano a –20°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después se enfrió de nuevo a –78°C. Se añadieron 2,17 ml (22,14 mmol) de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 30 min y, después de adición de 2,00 g (11,07 mmol) de 4-clorofenilciclopropilcetona, se disolvió en 17 ml de tetrahidrofurano, se agitó a –78°C durante una hora adicional. La solución de reacción se mezcló con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Después de purificación del producto en bruto por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) el acetonitrilo se eliminó en un evaporador rotatorio y la fase acuosa se extrajo varias veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 2,54 g (99 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,50 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,90 (s, 1H), 3,88 (c, 2H), 2,92 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 1,34-1,43 (m, 1H), 1,00 (t, 3H), 0,48-

0,56 (m, 1H), 0,13-0,39 (m, 3H).

Ejemplo 91A

3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-hidroxibutanoato de etilo

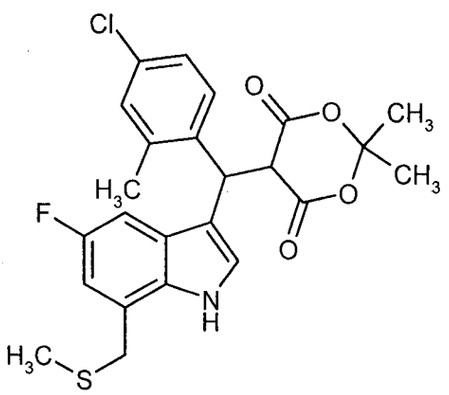


Se preparó el compuesto del título partiendo de 2,00 g (11,22 mmol) de 1,4-benzodioxan-6-ilmetilcetona y 4,74 ml (22,45 mmol) de acetato de etilo de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 90A. Se obtuvieron 2,52 g (84 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6,91 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,20 (s, 4H), 3,94 (c, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 92A

5-[(4-cloro-2-metilfenil){5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



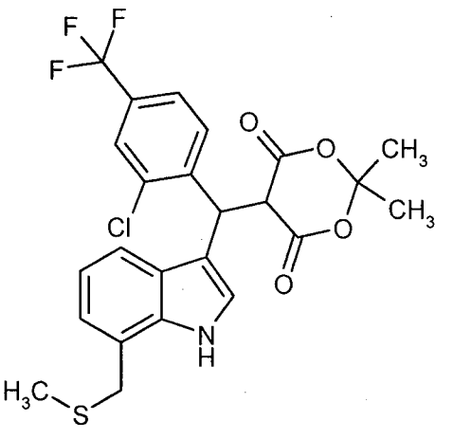
Se añadieron 0,68 g (4,41 mmol) de 4-cloro-2-metilbenzaldehído, 0,64 g

(4,41 mmol) de ácido de Meldrum y 24,0 mg (0.21 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,00 g del compuesto del Ejemplo 11A con una pureza del 82 % (4,20 mmol) en 35 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 2,40 g del compuesto del título y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,03 min; EM (IEneg): m/z = 474 $[M-H]^-$.

Ejemplo 93A

5-([2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



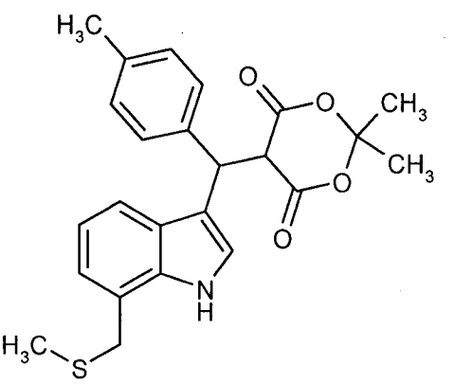
Se añadieron 1,50 g (7,19 mmol) de 2-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído, 1,04 g (7,19 mmol) de ácido de Meldrum y 39,4 mg (0.34 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,21 g (6,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 57 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró y el residuo se recogió en éter dietílico y se concentró de nuevo.

Se obtuvieron 3,64 g (75 % del teórico, pureza del 72 %) del compuesto del título y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,50 min; EM (IEneg): m/z = 510 $[M-H]^-$.

Ejemplo 94A

2,2-dimetil-5-[(4-metilfenil){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-1,3-dioxano-4,6-diona

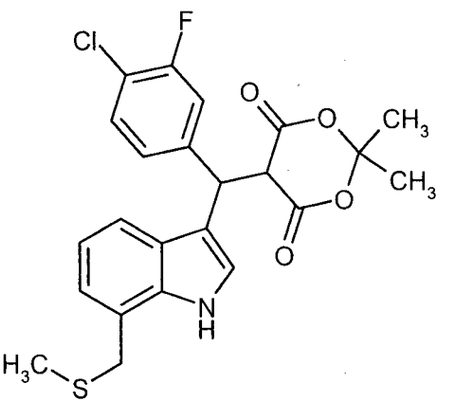


Se añadieron 1,28 g (10,7 mmol) de 4-metilbenzaldehído, 1,54 g (10,7 mmol) de ácido de Meldrum y 58,0 mg (0,51 mmol) de D,L-prolina a una solución de 2,00 g (10,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 80 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. Se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 4,34 g del compuesto del título y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,70 min; EM (IEneg): m/z = 422 $[M-H]^-$.

Ejemplo 95A

5-[(4-cloro-3-fluorofenil){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



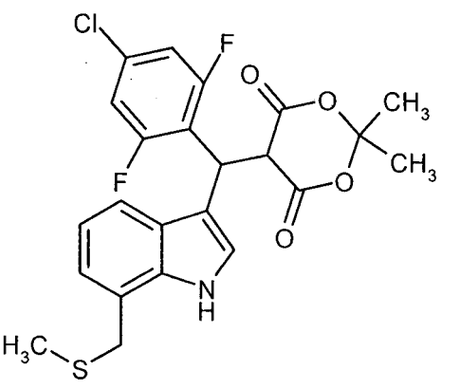
Se añadieron 1,34 g (8,46 mmol) de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído, 1,22 g (8,46 mmol) de ácido de Meldrum y 0,05 g (0,42 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,50 g (8,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 12 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con acetonitrilo y se secó en alto vacío. Se obtuvieron 2,42 g (98 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,62 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 3,95 (c, 2H), 5,31-5,42 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,12-7,19 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,99 min; EM (IEneg): m/z = 460 $[M–H]^-$.

Ejemplo 96A

5-[(4-cloro-2,6-difluorofenil){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



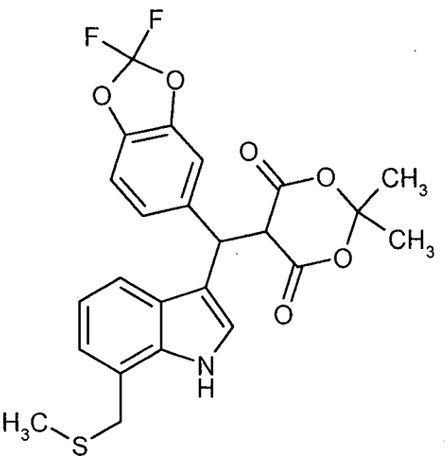
Se añadieron 1,64 g (9,31 mmol) de 4-cloro-2,4-difluorobenzaldehído, 1,22 g (8,46 mmol) de ácido de Meldrum y 0,05 g (0,42 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,50 g (8,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 12 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 1,61 g (36 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,71 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 5,03 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 4H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,77 min; EM (IEneg): m/z = 478 $[M–H]^-$.

Ejemplo 97A

5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



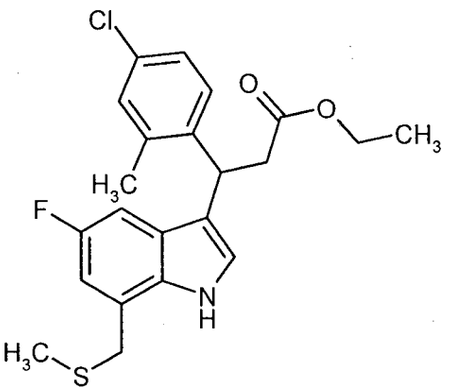
Se añadieron 1,57 g (8,46 mmol) de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído, 1,22 g (8,46 mmol) de ácido de Meldrum y 0,05 g (0,42 mmol) de D,L-prolina a una solución de 1,50 g (8,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 12 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda una noche. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con acetonitrilo y se secó en alto vacío. Se obtuvieron 2,67 g (91 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,61 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 3,95 (c, 2H), 5,29 (d, 1H), 5,39-5,44 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,11-7,35 (m, 5H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,99 min; EM (IEneg): m/z = 488 $[M-H]^-$.

Ejemplo 98A

3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



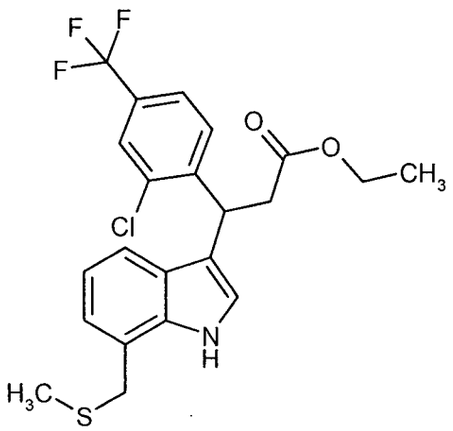
Se añadieron 2,1 mg (34 µmol) de polvo de cobre a una solución de 2,48 g del compuesto del Ejemplo 92A en 28 ml de piridina y 8 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) dando como resultado 0,69 g del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,1 (s, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 3 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,80 - 6,89 (m, 2 H), 4,75 (t, 1 H), 3,96 (c, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,95 (s, 3 H), 1,04 (t, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,65 min; EM (IEneg): m/z = 418 $[M–H]^-$.

Ejemplo 99A

3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



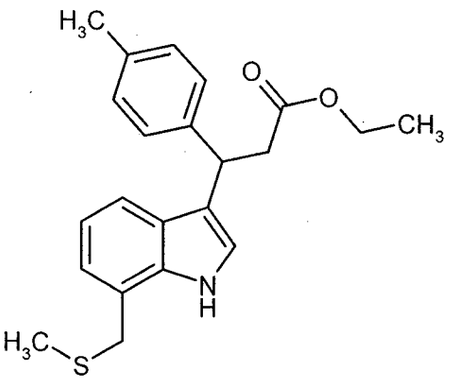
Se añadieron 2,8 mg (45 µmol) de polvo de cobre a una solución de 3,64 g (aproximadamente 5,12 mmol, pureza del 72 %) del compuesto del Ejemplo 93A en 41 ml de piridina y 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda una noche. Se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 1,34 g (57 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,1 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 2 H), 7,37 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 5,19 (t, 1 H), 3,98 (c, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,21 (dd, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 1,94 (s, 3 H), 1,05 (t, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,62 min; EM (IEpos): m/z = 456 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100A

3-(4-metilfenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



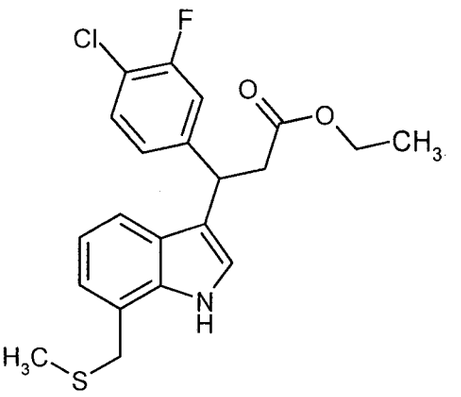
Se añadieron 6,5 mg (102 µmol) de polvo de cobre a una solución de 4,34 g del compuesto del Ejemplo 94A en 75 ml de piridina y 20 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 2,55 g del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,9 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,19 - 7,27 (m, 3 H), 7,01 - 7,06 (m, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 6,80 - 6,85 (m, 1 H), 4,57 (t, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,13 (dd, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,93 (s, 3 H), 1,05 (t, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,49 min; EM (IEneg): m/z = 366 $[M–H]^-$.

Ejemplo 101A

3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



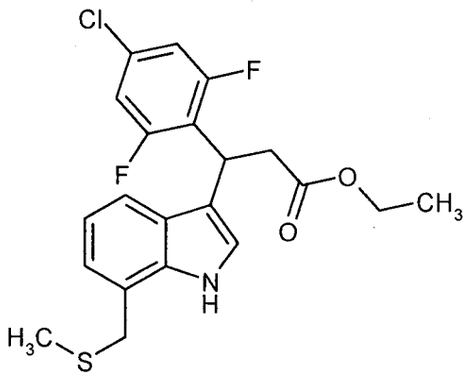
Se añadieron 17 mg (262 µmol) de polvo de cobre a una solución de 2,42 g (5,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 95A en 10 ml de piridina y 2 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 1,82 g (85 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 1,93 (s, 3H), 3,06-3,22 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,97 (c, 2H), 4,66 (t, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,36-7,46 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,11 min; EM (IEpos): m/z = 406 $[M+H]^+$.

Ejemplo 102A

3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



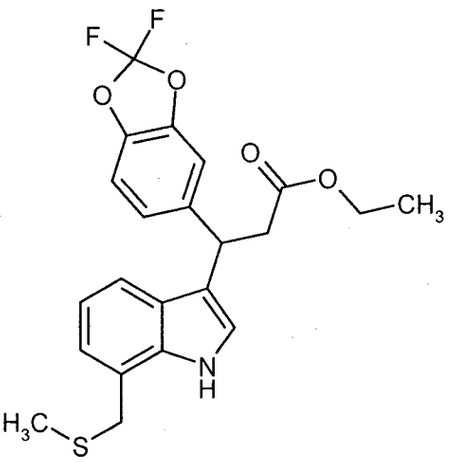
Se añadieron 11 mg (166 µmol) de polvo de cobre a una solución de 1.60 g (3,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 96A en 6 ml de piridina y 1,3 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 5/1) y después por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 1,15 g (81 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,06 (t, 3H), 1,93 (s, 3H), 3,25-3,34 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,99 (c, 2H), 4,97 (t, 1H), 6,87-6,97 (m, 2H), 7,22-7,34 (m, 4H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,97 min; EM (IEpos): m/z = 424 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103A

3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



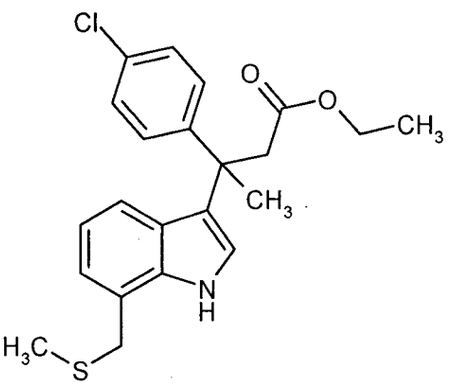
Se añadieron 17 mg (271 µmol) de polvo de cobre a una solución de 2,66 g (5,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 97A en 10 ml de piridina y 2 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente ciclohexano/acetato de etilo) y después por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 1,73 g (74 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,04 (t, 3H), 1,93 (s, 3H), 3,05-3,22 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,96 (c, 2H), 4,67 (t, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,09 min; EM (IEpos): m/z = 434 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104A

3-(4-clorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanoato de etilo



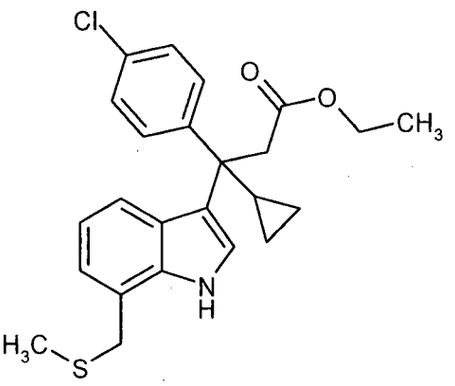
Se añadieron 3,42 g (14,10 mmol) de 3-(4-clorofenil)-3-hidroxibutanoato de etilo (preparación de forma análoga a la síntesis del Ejemplo 88A partiendo de 4-cloroacetofenona y acetato de etilo) y 3,12 g (14,10 mmol) de cloruro de indio(III) a 2,50 g (14,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Después de enfriar a TA, la solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y el sólido se separó por filtración. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 95/5) y después por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dio como resultado 0,98 g (17 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,84 (t, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,72-3,85 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,67-6,75 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 7,26-7,31 (m, 5H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,60 min; EM (IEpos): m/z = 400 $[M–H]^-$.

Ejemplo 105A

3-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propanoato de etilo



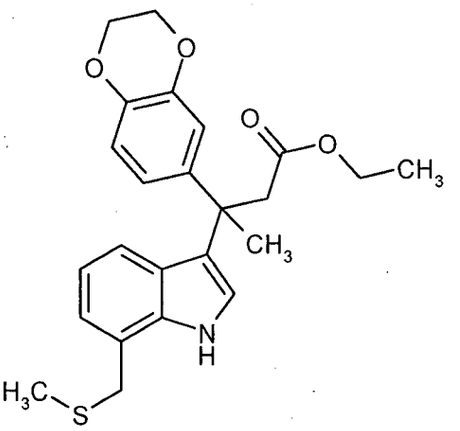
Se añadieron 700 mg (2,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 90A y 576 mg (2,61 mmol) de cloruro de indio(III) a 462 mg (2,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 11 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Después de enfriar a TA, el sólido se separó por filtración a través de gel de sílice y los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio. La purificación del producto en bruto por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dio como resultado 69 mg (6 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,16- –0,10 (m, 2H), 0,40-0,49 (m, 2H), 0,78 (t, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,01-2,10 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 2H), 3,90 (c, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,27-7,41 (m, 5H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,11 min; EM (IEpos): m/z = 428 $[M+H]^+$.

Ejemplo 106A

3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanoato de etilo



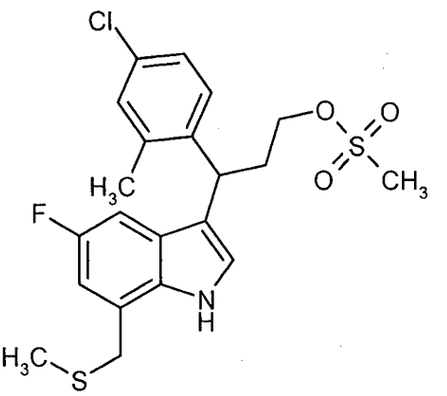
Se añadieron 600 mg (2,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 91A y 0,21 ml (2,70 mmol) de ácido trifluoroacético a 399 mg (2,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La purificación del producto en bruto por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dio como resultado 576 mg (60 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,83 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 309 (c, 2H), 3,71-3,84 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,16 (s, 4H), 6,67-6,74 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 6,87 (d,1H), 7,24 (d, 1H), 10,9 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,69 min; EM (IEpos): m/z = 426 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107A

Metanosulfonato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

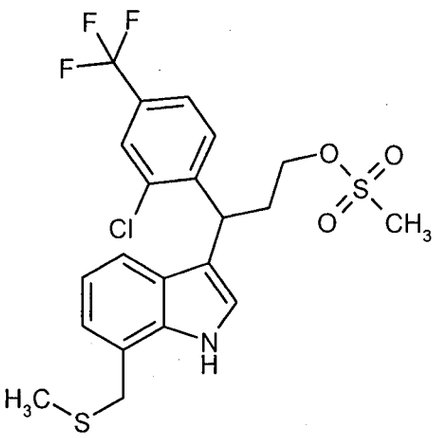


Se mezclaron 512 mg (1,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 132 en 25 ml de diclorometano con 0,32 ml (2,30 mmol) de trietilamina y 16,6 mg (0,13 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y se agitaron a TA durante 15 min. Después se añadieron 0,16 ml (2,03 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 608 mg (98 % del teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar adicionalmente directamente sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,45 min; EM (IEpos): m/z = 456 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108A

Metanosulfonato de 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

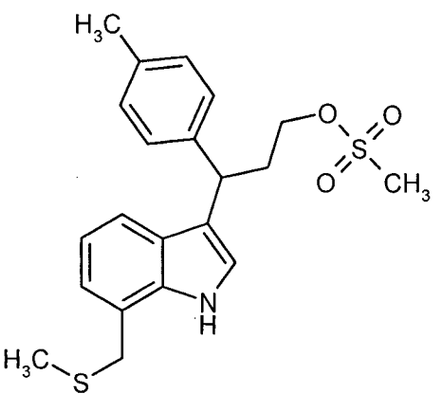


Se mezclaron 560 mg (1,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 133 en 22 ml de diclorometano con 0,32 ml (2,30 mmol) de trietilamina y 16,5 mg (0,14 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y se agitaron a TA durante 15 min. Después se añadieron 0,16 ml (2,03 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 664 mg (100 % del teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar adicionalmente directamente sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,84 min; EM (IEpos): m/z = 492 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109A

Metanosulfonato de 3-(4-metilfenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo



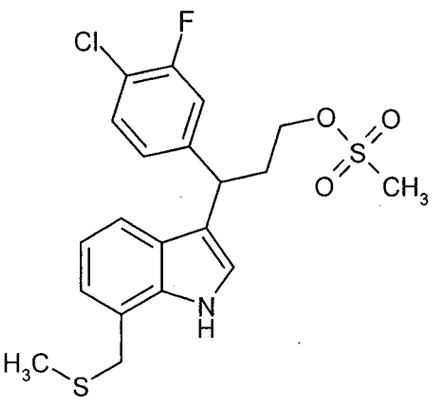
Se mezclaron 1,77 g (5,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 134 en 100 ml de diclorometano con 1,3 ml (9,25 mmol) de trietilamina y 66,4 mg (0,54 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y se agitaron a TA durante 15 min. Después se añadieron 0,63 ml (8,16 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 2,08 g (95 % del teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar adicionalmente directamente sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,0 (s, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 2 H), 7,04 - 7,10 (m, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 6,83 (t, 1 H), 4,26 (t, 1 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 2,48 - 2,60 (m, 1 H), 2,31 - 2,44 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,93 (s, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,29 min; EM (IEpos): m/z = 404 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110A

Metanosulfonato de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

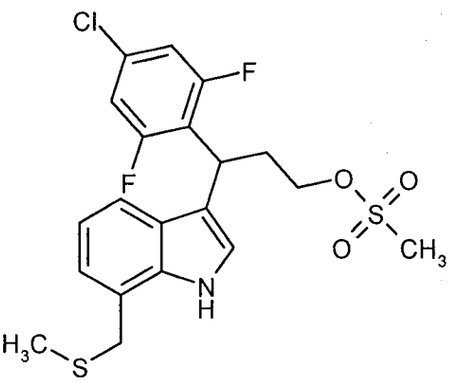


Se añadieron 0,52 ml (3,70 mmol) de trietilamina, 0,04 g (0,28 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 0,24 ml (3,13 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 1,03 g (2,84 mmol) del compuesto del Ejemplo 135 en 35 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,30 g del compuesto del título como producto en bruto y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,68 min; EM (IEneg): m/z = 440 $[M-H]^-$.

Ejemplo 111A

Metanosulfonato de 3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

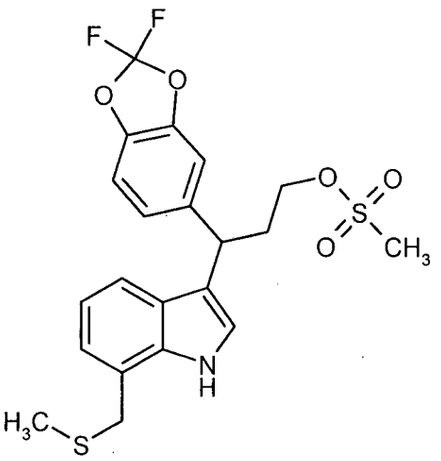


Se añadieron 0,40 ml (2,89 mmol) de trietilamina, 0,03 g (0,22 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 0,194 ml (2,45 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 0,85 g (2,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 136 en 28 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título como producto en bruto y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,24 min; EM (IEneg): m/z = 458 $[M–H]^-$.

Ejemplo 112A

Metanosulfonato de 3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

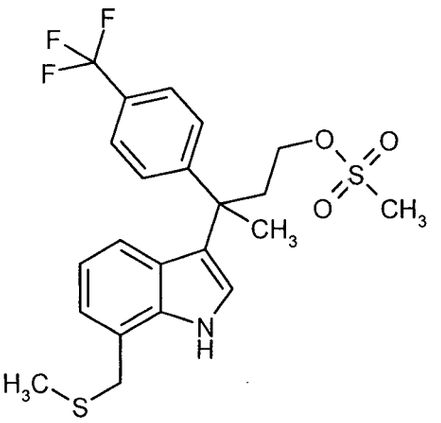


Se añadieron 0,49 ml (3,52 mmol) de trietilamina, 0,03 g (0,27 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 0,23 ml (2,98 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 1,06 g (2,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 137 en 33 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,35 g del compuesto del título como producto en bruto y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,38 min; EM (IEneg): m/z = 468 $[M–H]^-$.

Ejemplo 113A

Metanosulfonato de 3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]butilo

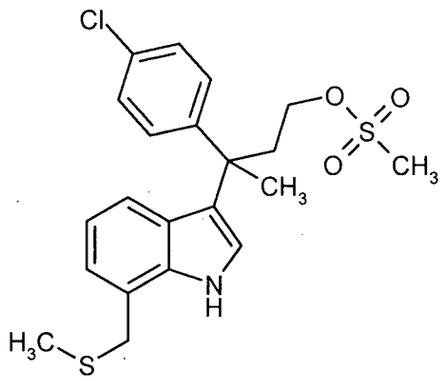


Se añadieron 0,07 ml (0,52 mmol) de trietilamina, 4 mg (0,03 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 0,03 ml (0,38 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 135 mg (0,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 138 en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se añadió agua y los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 118 mg (73 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,48 min; EM (IEneg): m/z = 470 $[M–H]^-$.

Ejemplo 114A

Metanosulfonato de 3-(4-clorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butilo



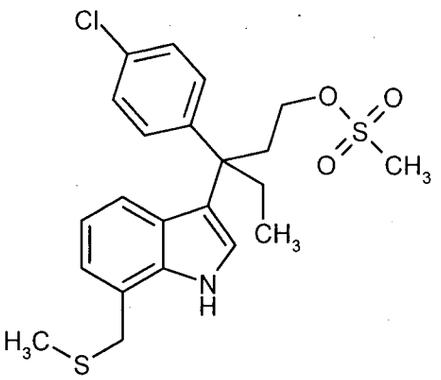
Se añadieron 0,23 ml (1,65 mmol) de trietilamina, 13 mg (0,11 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 0,09 ml (1,21 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 395 mg (1,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 139 en 30 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se añadió agua y los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 439 mg (73 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,70 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,50-2,72 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 3,88-4,08 (m, 4H), 6,69-6,77 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,44 min; EM (IEneg): m/z = 436 $[M–H]^-$.

Ejemplo 115A

Metanosulfonato de 3-(4-clorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}pentilo



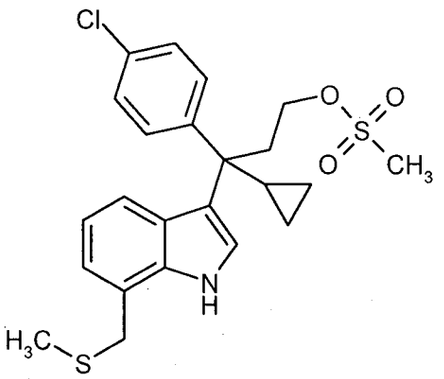
Se añadieron 0,39 ml (2,81 mmol) de trietilamina, 23 mg (0,23 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 0,16 ml (2,06 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 700 mg (1,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 140 en 50 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se añadió agua y los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 782 mg (92 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,63 (t, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,04-2,17 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,46-2,64 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,91-4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 6,59-6,71 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,24-7,34 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,49 min; EM (IEneg): m/z = 450 $[M–H]^-$.

Ejemplo 116A

Metanosulfonato de 3-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propilo

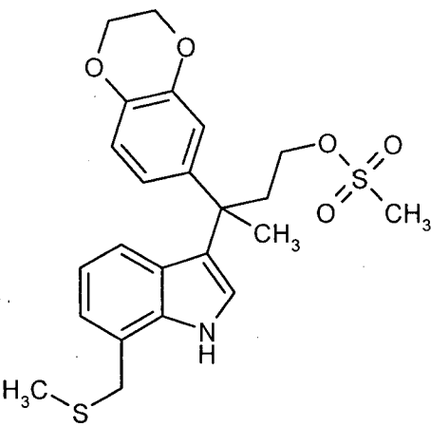


Se añadieron 0,02 ml (0,02 mmol) de trietilamina, 2 mg (0,01 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 0,01 ml (0,14 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 47 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 141 en 1,5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 57 mg del compuesto del título como producto en bruto y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,32 min; EM (IEneg): m/z = 462 $[M-H]^-$.

Ejemplo 117A

Metanosulfonato de 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butilo

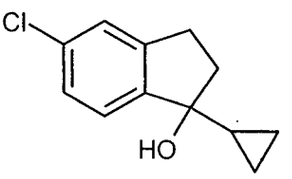


Se añadieron 0,21 ml (1,50 mmol) de trietilamina, 14 mg (0,12 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 0,10 ml (1,27 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 443 mg (1,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 142 en 14 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 532 mg del compuesto del título como producto en bruto y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,37 min; EM (IEneg): m/z = 460 $[M–H]^-$.

Ejemplo 118A

5-cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol



Se añadieron 45 ml (22,5 mmol) de una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 N en tetrahidrofurano a 2,50 g (15,0 mmol) de una mezcla de 5-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona y 6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-

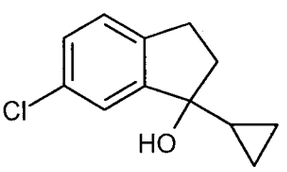
ona en 56 ml de éter dietílico a TA y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua helada, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) y HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 71,0 mg (2 % del teórico) de una mezcla de 5-cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol y 6-cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,20 - 7,30 (m, 3H), 4,91 (s, 0,3H), 4,86 (s, 0,7H), 2,81 - 2,93 (m, 1H), 2,69 - 2,81 (m, 1H), 2,07 - 2,15 (m, 1H), 1,95 - 2,05 (m, 1H), 1,00 - 1,10 (m, 1H), 0,23 - 0,44 (m, 4H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,19 min; EM (IEpos): m/z = 191 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 119A

6-cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol



Se añadieron 45 ml (22,5 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano a 2,50 g (15,0 mmol) de una mezcla de 5-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona y 6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona en 56 ml de éter dietílico a TA y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua helada, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto

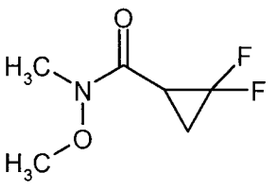
en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) y HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 152 mg (5 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,21 - 7,27 (m, 3H), 4,91 (s, 1H), 2,81 - 2,91 (m, 1H), 2,69 - 2,79 (m, 1H), 2,07 - 2,16 (m, 1H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 1,00 - 1,10 (m, 1H), 0,26 - 0,43 (m, 4H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,19 min; EM (IEpos): m/z = 191 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 120A

2,2-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclopropanocarboxamida



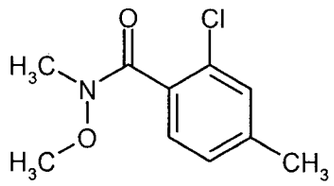
Se mezclaron 7,00 g (49,8 mmol) de cloruro de 2,2-difluorociclopropanocarbonilo (descrito en el *Journal of Fluorine Chemistry* **1990**, *49*, 127-139) en 100 ml de diclorometano con 6,32 g (64,8 mmol) de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina y 18,1 ml (130 mmol) de trietilamina y se agitaron a TA durante toda una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se obtuvieron 5,73 g (70 % del teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3,72 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,05 - 3,19 (m, 1 H), 1,85 - 1,99 (m, 2 H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 2,32 min; EM (IIEpos): m/z = 165 $[M]^+$.

Ejemplo 121A

2-cloro-N-metoxi-N,4-dimetilbenzamida



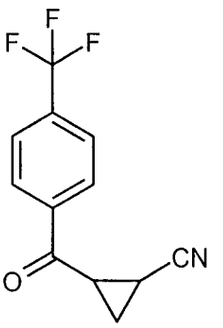
Se mezclaron 1,25 g (6,61 mmol) de cloruro de 2-cloro-4-metilbenzoílo en 4 ml de diclorometano con 0,84 g (8,60 mmol) de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina y 2,4 ml (17,2 mmol) de trietilamina y se agitaron durante 24 h. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 1,10 g (78 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 0,87 min; EM (IEpos): m/z = 214 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122A

2-[4-(trifluorometil)benzoil]ciclopropanocarbonitrilo [isómero en *trans* racémico]



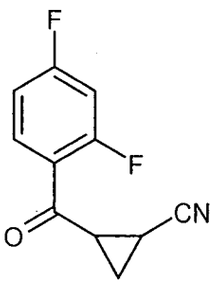
En argón, se añadieron unas pocas gotas de dibromoetano y una solución de 4,00 g (14,7 mmol) de 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno en 10 ml de éter dietílico seco a 375 mg (15,4 mmol) de magnesio en 40 ml de éter dietílico seco y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la solución de reacción del sobrenadante se añadió gota a gota en argón a 2,00 g (13,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A en 50 ml de THF y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La solución de reacción se añadió después a solución acuosa saturada de cloruro de amonio, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dio como resultado 1,42 g (46 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,28 - 8,33 (m, 2 H), 7,94 - 7,99 (m, 2 H), 3,76 (ddd, 1 H), 2,39 (ddd, 1 H), 1,73 (ddd, 1 H), 1,57 (ddd, 1 H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 5,08 min; EM (IIEpos): m/z = 239 $[M]^+$.

Ejemplo 123A

2-(2,4-difluorobenzoil)ciclopropanocarbonitrilo [isómero en *trans* racémico]



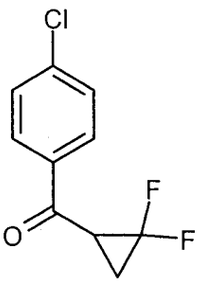
En argón, unas pocas gotas de dibromoetano y después 5,00 g (25,9 mmol) de 2,4-difluorobromobenceno, disueltos en 50 ml de éter dietílico, se añadieron a 661 mg (27,2 mmol) de magnesio en 100 ml de éter dietílico seco. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriamiento, la solución de reacción se añadió gota a gota en argón a una solución de 3,63 g (23.5 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A en 80 ml de THF y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La solución de reacción se añadió después a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dio como resultado 2,15 g (44 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,95 (dt, 1 H), 7,50 (ddd, 1 H), 7,28 (dt, 1 H), 3,30 - 3,39 (m, 1 H), 2,37 (ddd, 1 H), 1,72 (ddd, 1 H), 1,55 - 1,63 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,03 min; EM (IEpos): m/z = 208 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124A

(4-clorofenil)(2,2-difluorociclopropil)metanona



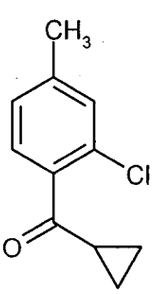
Se añadió una solución de 2,00 g (12,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 120A en 20 ml de THF en argón a 2,87 g (13,3 mmol) de una solución de bromuro de clorofenilmagnesio 1 N en éter dietílico en 20 ml de THF a TA y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se obtuvieron 2,47 g (94 % del teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,06 - 8,10 (m, 2 H), 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 4,03 (ddd, 1 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 4,41 min; EM (IIEpos): m/z = 216 $[M]^+$.

Ejemplo 125A

(2-cloro-4-metilfenil)(ciclopropil)metanona



Se añadieron 7,7 ml (7,65 mmol) de una solución de bromuro de

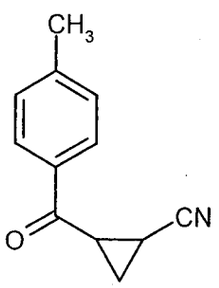
ciclopropilmagnesio 1 N en THF a 1,09 g (5,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 121A en 19 ml de éter dietílico y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. Se añadieron 7,7 ml (7,65 mmol) adicionales de una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 1 N en THF y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 326 mg (33 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,34 (dd, 1 H), 2,44 - 2,50 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,05 - 1,15 (m, 4 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,11 min; EM (IEpos): m/z = 195 $[M+H]^+$.

Ejemplo 126A

2-(4-metilbenzoil)ciclopropanocarbonitrilo [isómero en *trans* racémico]



Se añadió una solución de 4,00 g (26,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A en 10 ml de THF en argón a 29 ml (28,5 mmol) de una solución de bromuro de *para*-toluenomagnesio 1 N en THF en 70 ml de THF a TA y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se

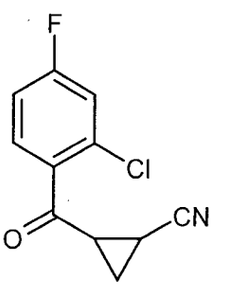
purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 95/5). Se obtuvieron 2,60 g (54 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,00 - 8,05 (m, 2 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H), 3,68 (ddd, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,30 (ddd, 1 H), 1,65 (ddd, 1 H), 1,50 (d, 1 H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 5,84 min; EM (IIEpos): m/z = 185 $[M]^+$.

Ejemplo 127A

2-(2-cloro-4-fluorobenzoil)ciclopropanocarbonitrilo [isómero en *trans* racémico]



Se añadió gota a gota una solución de 24,0 g (115 mmol) de 2-cloro-4-fluorobromobenceno en 20 ml de éter dietílico a 2,92 g (120 mmol) de virutas de magnesio en 780 ml de éter dietílico, se activó añadiendo unas pocas gotas de dibromoetano y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda una noche. La solución de reacción se añadió gota a gota en argón a una solución de 17,7 g (68,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A en 300 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó inicialmente a TA durante toda una noche y después a reflujo durante 8 h. Se concentró y se recogió en acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente

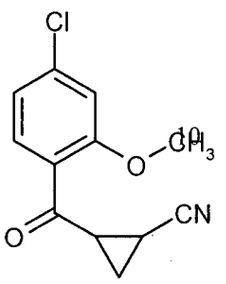
de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 2,20 g (14 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,86 (dd, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,42 (dt, 1 H), 3,29 - 3,35 (m, 1 H), 2,40 (ddd, 1 H), 1,76 (ddd, 1 H), 1,60 (ddd, 1 H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 5,68 min; EM (IIEpos): m/z = 223 $[M]^+$.

Ejemplo 128A

2-(4-cloro-2-metoxibenzoil)ciclopropanocarbonitrilo [isómero en *trans* racémico]



Se añadió gota a gota una solución de 500 mg (2,26 mmol) de 2-bromo-4-cloroanisol en 5 ml de éter dietílico a 57,6 mg (2,37 mmol) de virutas de magnesio en 10 ml de éter dietílico, se activó añadiendo unas pocas gotas de dibromoetano y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda una noche. La solución de reacción se añadió gota a gota en argón a una solución de 316 mg (2,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A en 10 ml de THF y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 9/1) dando como resultado 278 mg (58 % del teórico) del compuesto del título.

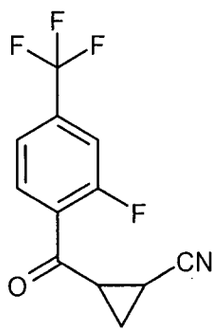
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,55 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,14 (dd, 1

H), 3,35 (ddd, 1 H), 2,26 (ddd, 1 H), 1,66 (ddd, 1 H), 1,56 (ddd, 1 H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 6,73 min; EM (IIEpos): m/z = 235 $[M]^+$.

Ejemplo 129A

2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]ciclopropanocarbonitrilo [isómero en *trans* racémico]



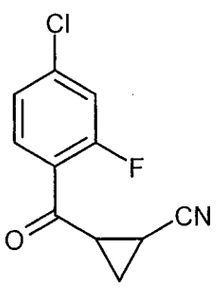
Se añadieron gota a gota 2,6 ml (4,12 mmol) de una solución 1,6 N de *n*-butillitio en hexano a una solución de 1,00 g (4,12 mmol) de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno en 8 ml de THF a –78°C y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, a –78°C, se añadió una solución de 423 mg (2,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A en 2 ml de THF y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 2 h. Se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 206 mg (29 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02 (t, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 3,36 - 3,43 (m, 1 H), 2,43 (ddd, 1 H), 1,78 (ddd, 1 H), 1,64 (ddd, 1 H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 4,66 min; EM (IIEpos): m/z = 257 $[M]^+$.

Ejemplo 130A

2-(4-cloro-2-fluorobenzoil)ciclopropanocarbonitrilo [isómero en *trans* racémico]



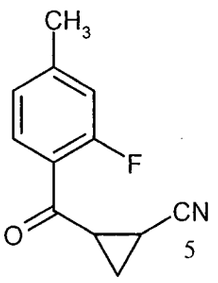
Se añadieron 5,67 g (134 mmol) de cloruro de litio y 0,7 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio 0,1 N solución en THF a 6,50 g (268 mmol) de virutas de magnesio en 30 ml de THF. La mezcla se agitó durante cinco minutos y se enfrió a 0°C, se añadieron 22,4 g (107 mmol) de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante toda una noche. La solución de reacción se añadió gota a gota en argón a una solución de 15,0 g (97,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A en 10 ml de THF y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 95/5) dando como resultado 5,40 g (25 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,86 (t, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 3,32 - 3,38 (m, 1 H), 2,38 (ddd, 1 H), 1,73 (ddd, 1 H), 1,60 (ddd, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,01 min; EM (IEneg): m/z = 222 [M̃H]̃.

Ejemplo 131A

2-(2-fluoro-4-metilbenzoil)ciclopropanocarbonitrilo [isómero en *trans* racémico]



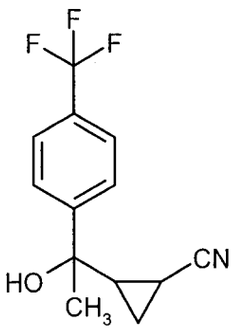
Se añadieron gota a gota 16,5 ml (26,5 mmol) de una solución 1,6 N de *n*-butillitio en hexano a una solución de 5,00 g (26,5 mmol) de 4-bromo-3-fluorotolueno en 40 ml de THF a –78°C y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, a –78°C, se añadió una solución de 2,72 g (17,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A en 10 ml de THF y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió agua, la mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %). Se obtuvieron 300 mg (9 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (t, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 3,29 - 3,37 (m, 1 H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (ddd, 1H), 1,70 (ddd, 1 H), 1,57 (ddd, 1 H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 5,68 min; EM (IIEpos): m/z = 203 $[M]^+$.

Ejemplo 132A

2-{1-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]

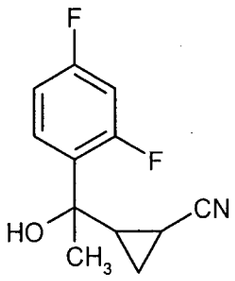


Se añadieron 3,0 ml (9,09 mmol) de una solución 3 N de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico a 1,45 g (6,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 122A en 25 ml de éter dietílico a TA y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a una solución de cloruro de amonio acuosa saturada enfriada en hielo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 1,40 g (90 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,67 - 7,77 (m, 4 H), 5,37 (s, 0,4 H), 5,35 (s, 0,6 H), 2,03 - 2,11 (m, 1 H), 1,75 (dt, 0,6 H), 1,57 (s, 1,8 H), 1,52 - 1,59 (m, 0,4 H), 1,48 (s, 1,2 H) 1,28 (ddd, 0,4 H), 1,19 (dt, 0,4 H), 1,05 (ddd, 0,6 H), 1,00 (dt, 0,6 H).

Ejemplo 133A

2-[1-(2,4-difluorofenil)-1-hidroxietil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]



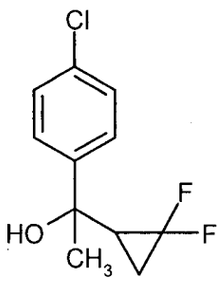
Se añadieron 5,2 ml (15,6 mmol) de una solución 3 N de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico a 2,15 g (10.4 mmol) del compuesto del Ejemplo 123A en 50 ml de éter dietílico a TA y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada en hielo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 2,16 g (93 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,51 - 7,62 (m, 1 H), 7,16 - 7,28 (m, 1 H), 7,02 - 7,13 (m, 1 H), 5,48 (s, 0,5 H), 5,47 (s, 0,5 H), 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 1,72 - 1,78 (m, 0,5 H), 1,59 (s, 1,5 H), 1,51 (s, 1,5 H), 1,46 - 1,53 (m, 0,5 H), 1,16 - 1,31 (m, 1 H), 0,96 - 1,05 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 0,92, 0,93 min; EM (IEneg): m/z = 222 $[M–H]^-$.

Ejemplo 134A

1-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluorociclopropil)etanol

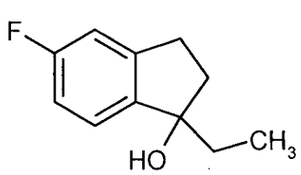


Se añadieron 5,7 ml (17,1 mmol) de una solución 3 N de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico a 2,47 g (11,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 124A en 40 ml de éter dietílico a TA y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada en hielo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 2,09 g (78 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 1,8 H), 7,11 - 7,28 (m, 0,2 H), 5,38 (s, 0,1 H), 5,36 (s, 0,9 H), 2,14 (ddd, 0,9 H), 2,01 (ddd, 0,1 H), 1,58 - 1,69 (m, 1 H), 1,43 - 1,56 (m, 4 H).

Ejemplo 135A

1-etil-5-fluoroindan-1-ol



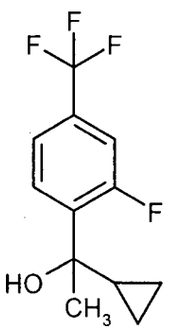
Se añadieron 292 ml (876 mmol) de una solución 3 N de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico a 5,00 g (33,3 mmol) de 5-fluoroindan-1-ona en

150 ml de éter dietílico a TA y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada en hielo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 5,70 g (94 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,24 (dd, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 2,82 - 2,93 (m, 1 H), 2,66 - 2,76 (m, 1 H), 2,07 - 2,17 (m, 1 H), 1,92 - 2,02 (m, 1 H), 1,67 - 1,78 (m, 1 H), 1,54 - 1,64 (m, 1 H), 0,82 (t, 3 H).

Ejemplo 136A

1-ciclopropil-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etanol



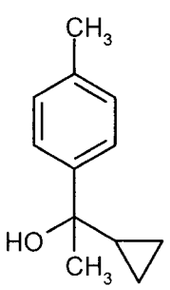
Se añadieron unas pocas gotas de dibromoetano y después se añadieron en argón 6,30 g (52,1 mmol) de bromuro de ciclopropilo, disuelto en 20 ml de éter dietílico, a 1,33 g (54,7 mmol) de magnesio en 90 ml de éter dietílico seco. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, se añadieron gota a gota 21 ml (9,94 mmol) de la solución de reacción de sobrenadante en argón a una solución de 850 mg (4,12 mmol) de 1-[2-fluoro-4-

(trifluorometil)fenil]etanona en 17 ml de éter dietílico y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua helada, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo con adición de trietilamina al 0,1 %) dando como resultado 157 mg (15 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,80 (t, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 2 H), 5,11 (s, 1 H), 1,55 (s, 1,5 H), 1,54 (s, 1,5 H), 1,30 - 1,40 (m, 1 H), 0,51 - 0,59 (m, 1 H), 0,32 - 0,40 (m, 1 H), 0,23 - 0,31 (m, 1 H), 0,11 - 0,20 (m, 1 H).

Ejemplo 137A

1-ciclopropil-1-(4-metilfenil)etanol



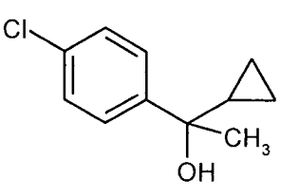
Se añadieron 27 ml (26,8 mmol) de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 1 N en THF a 3,00 g (22,4 mmol) de 1-(4-metilfenil)etanona en 60 ml de éter dietílico a TA y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. Después se añadieron 11 ml (11,2 mmol) adicionales de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 1 N en THF y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua helada, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y

las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo con adición de trietilamina al 0,1 %) dando como resultado 491 mg (13 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,33 - 7,38 (m, 2 H), 7,05 - 7,12 (m, 2 H), 4,56 (s, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,38 (s, 3 H), 1,07 - 1,16 (m, 1 H), 0,36 - 0,44 (m, 1 H), 0,26 - 0,33 (m, 2 H), 0,14 - 0,22 (m, 1 H).

Ejemplo 138A

1-ciclopropil-1-(4-clorofenil)etanol



Se disolvieron 1,50 g (9,70 mmol) de 4-cloroacetofenona en 8 ml de éter dietílico a 0°C y se añadieron gota a gota lentamente 38,8 ml (19,41 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano. La agitación a 0°C durante 1 h estuvo seguida por calentamiento a TA, adición de agua y acetonitrilo a la solución de reacción y por filtración de la mezcla a través de tierra de diatomeas. Los disolventes orgánicos se eliminaron en un evaporador rotatorio y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó dos veces por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). El acetonitrilo se eliminó de las fases de producto combinadas en un evaporador rotatorio y la fase acuosa se extrajo dos veces

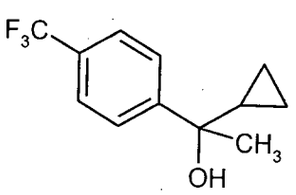
con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron de nuevo con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y los disolventes se eliminaron a vacío. Se obtuvieron 1,37 g (72 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,15-0,25 (m, 1H), 0,27-0,39 (m, 2H), 0,40-0,49 (m, 1H), 1,08-1,18 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 4,78 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,50 (d, 2H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 4,96 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 179 [M–H_2O+H]$^+$.

Ejemplo 139A

1-ciclopropil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etanol



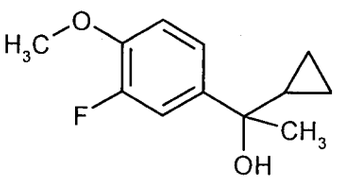
Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,50 g (7,97 mmol) de 4'-(trifluorometil)acetofenona y 31,9 ml (15,95 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 138A. Se obtuvieron 1,27 g (69 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,16-0,25 (m, 1H), 0,30-0,40 (m, 2H), 0,45-0,54 (m, 1H), 1,13-1,22 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 4,91 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 3,88 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 213 [M–H_2O+H]$^+$.

Ejemplo 140A

1-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanol



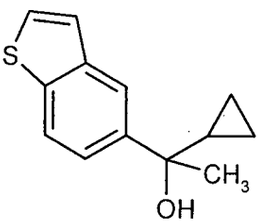
Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,50 g (8,92 mmol) de 3-fluoro-4-metoxiacetofenona y 35,7 ml (17,8 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 138A. Se obtuvieron 1,38 g (74 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,15-0,24 (m, 1H), 0,26-0,37 (m, 2H), 0,37-0,46 (m, 1H), 1,07-1,17 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,69 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 5,27 min; EM (IIEpos): m/z = 210 $[M]^+$.

Ejemplo 141A

1-(1-benzotiofen-5-il)-1-ciclopropiletanol



Se secaron 0,60 g (24,64 mmol) de virutas de magnesio calentando en argón y, después de enfriar a TA, se añadieron 30 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 5,00 g (23,46 mmol) de 5-bromo-1-benzotiofeno en 30 ml de tetrahidrofurano y trazas de yoduro, a la mezcla, que se agitó a TA durante 30 min. La adición de 2,17 g (25,81 mmol) de acetilciclopropano en 30 ml de

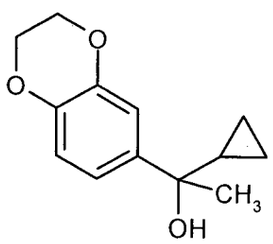
tetrahidrofurano estuvo seguida por agitación durante 2 h. La solución de reacción se mezcló con agua y acetonitrilo y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. Los disolventes orgánicos se eliminaron en un evaporador rotatorio y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). El acetonitrilo se eliminó de las fases de producto combinadas en un evaporador rotatorio y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron de nuevo con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y los disolventes se eliminaron a vacío. Se obtuvieron 2,39 g (46 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,15-0,26 (m, 1H), 0,31-0,41 (m, 2H), 0,43-0,52 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 4,75 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 6,64 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 201 $[M-H_2O+H]^+$.

Ejemplo 142A

1-ciclopropil-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etanol



Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,50 g (8,42 mmol) de 1,4-

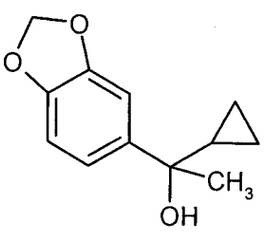
benzodioxan-6-ilmetilcetona y 33,7 ml (16,84 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 138A. Se obtuvieron 1,12 g (59 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,13-0,23 (m, 1H), 0,26-0,35 (m, 2H), 0,35-0,43 (m, 1H), 1,05-1,14 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 4,20 (s, 4H), 4,53 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,89-6,96 (m, 2H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 6,46 min; EM (IIEpos): m/z = 220 $[M]^+$.

Ejemplo 143A

1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-ciclopropiletanol



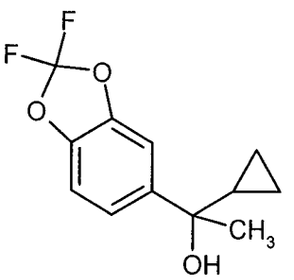
Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,50 g (9,14 mmol) de 3,4-(metilenodioxi)acetofenona y 36,5 ml (18,28 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 138A. Se obtuvieron 1,32 g (70 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,14-0,23 (m, 1H), 0,27-0,36 (m, 2H), 0,36-0,45 (m, 1H), 1,07-1,15 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 3,84 min.

Ejemplo 144A

1-ciclopropil-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol



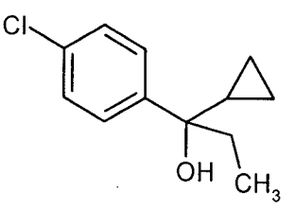
Se preparó el compuesto del título partiendo de 0,75 g (3,75 mmol) de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanona y 15,0 ml (7,50 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 138A. Se obtuvieron 0,67 g (74 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,15-0,24 (m, 1H), 0,28-0,40 (m, 2H), 0,42-0,50 (m, 1H), 1,11-1,20 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 4,86 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,47 (d, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,50 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 225 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 145A

1-ciclopropil-1-(4-clorofenil)propanol



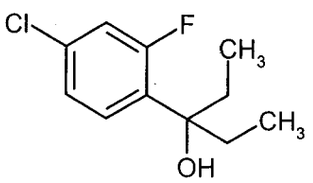
Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,50 g (8,90 mmol) de 1-(4-clorofenil)propan-1-ona y 35,6 ml (17,79 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 138A. Se obtuvieron 1,42 g (76 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,08-0,24 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 1H), 0,45-0,53 (m, 1H), 0,67 (t, 3H), 1,16-1,25 (m, 1H), 1,69-1,88 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 5,24 min; EM (IIEpos): m/z = 210 $[M]^+$.

Ejemplo 146A

3-(4-cloro-2-fluorofenil)pentan-3-ol



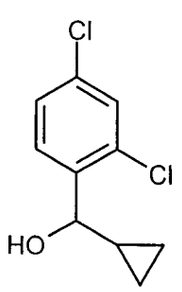
Se preparó el compuesto del título partiendo de 2,00 g (10,61 mmol) de 4-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 31,8 ml (31,82 mmol) de una solución 1 N de bromuro de etilmagnesio en tetrahidrofurano de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 138A. Se obtuvieron 1,27 g (55 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,64 (t, 6H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,81-1,93 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,58 (t, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,72 min; DCI-EM (IIEpos): m/z = 210 $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 147A

Ciclopropil(2,4-diclorofenil)metanol

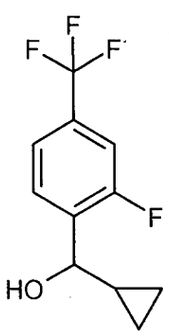


Se añadieron 17 ml (8,57 mmol) de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 N en THF a 1,00 g (5,71 mmol) de 2,4-diclorobenzaldehído en 20 ml de éter dietílico a 0°C y la mezcla se calentó a TA y se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y a acetato de etilo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: acetonitrilo/agua) dando como resultado 925 mg (74 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,59 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 5,41 (d, 1 H), 4,57 - 4,63 (m, 1 H), 1,04 - 1,14 (m, 1 H), 0,33 - 0,41 (m, 4 H).

Ejemplo 148A

Ciclopropil[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metanol



Se añadieron 31 ml (15,6 mmol) de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 N en THF a 2,00 g (10,4 mmol) de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído en 40 ml de éter dietílico a 0°C y la mezcla se calentó a TA y se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y acetato de etilo, las fases se separaron, la fase acuosa se

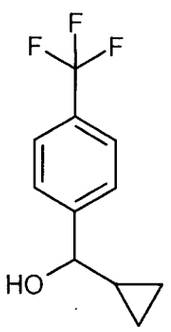
extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 95/5) dando como resultado 1,68 g (69 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,77 (t, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 5,52 (d, 1 H), 4,41 (dd, 1 H), 1,05 - 1,15 (m, 1 H), 0,29 - 0,50 (m, 4 H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 3,53 min; EM (IIEpos): m/z = 234 $[M]^+$.

Ejemplo 149A

Ciclopropil[4-(trifluorometil)fenil]metanol



Se añadieron 34 ml (17,2 mmol) de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 N en THF a 2,00 g (11,5 mmol) de 4-(trifluorometil)benzaldehído en 44 ml de éter dietílico a 0°C y la mezcla se calentó a TA y se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y acetato de etilo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó

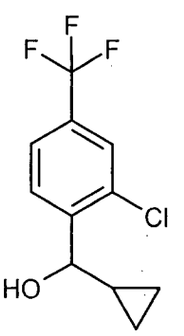
por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 95/5) dando como resultado 1,77 g (71 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 7,58 - 7,62 (m, 2 H), 5,38 (d, 1 H), 4,07 (dd, 1 H), 0,97 - 1,07 (m, 1 H), 0,36 - 0,50 (m, 4 H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 3,87 min; EM (IIEpos): m/z = 216 $[M]^+$.

Ejemplo 150A

[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil](ciclopropil)metanol

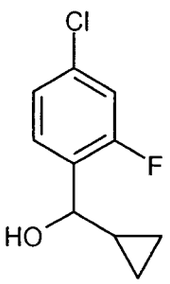


Se añadieron 84 ml (41,9 mmol) de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 N en THF a 5,83 g (30,0 mmol) de 2-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído en 117 ml de éter dietílico a 0°C y la mezcla se calentó a TA y se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y acetato de etilo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 95/5) dando como resultado 5,00 g (61 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,81 (d, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 5,53 (d, 1 H), 4,09 (dd, 1 H), 0,97 - 1,07 (m, 1 H), 0,36 - 0,50 (m, 4 H).

Ejemplo 151A

(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metanol



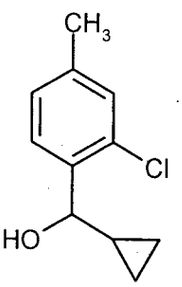
Se introdujo 1,00 g (6,31 mmol) de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído en 20 ml de éter dietílico a 0°C, se añadieron 19 ml (9,46 mmol) de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 N en THF y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: acetonitrilo/agua) dando como resultado 730 mg (58 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,55 (t, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 5,38 (d, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 1,03 - 1,13 (m, 1 H), 0,24 - 0,49 (m, 4 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,08 min; EM (IEpos): m/z = 183 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 152A

(2-cloro-4-metilfenil)(ciclopropil)metanol



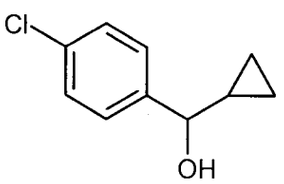
Se añadieron 51,3 mg (1,36 mmol) de borohidruro de sodio a 320 mg (1,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 125A en 5 ml de etanol y 1 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 h. Después se añadieron 46,6 mg (1,23 mmol) adicionales de borohidruro de sodio y la mezcla se agitó a 40°C durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 307 mg del compuesto del título y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,39 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 5,26 (d, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,05 - 1,15 (m, 1 H), 0,30 - 0,40 (m, 4 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,11 min; EM (IEpos): m/z = 179 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 153A

Ciclopropil-(4-clorofenil)metanol



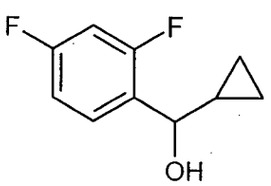
Se disolvieron 1,50 g (10,67 mmol) de 4-clorobenzaldehído en 20 ml de éter dietílico a 0°C y se añadieron lentamente gota a gota 32,0 ml (16,00 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano. La agitación a 0°C durante 1 h estuvo seguida por calentamiento a TA, adición de agua y acetato de etilo a la solución de reacción y separación de las fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el sólido se separó por filtración y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) dando como resultado 1,21 g (62 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,29-0,49 (m, 4H), 0,94-1,04 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,40 (d, 2H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 0,95 min; EM (IEpos): m/z = 165 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 154A

Ciclopropil-(2,4-difluorofenil)metanol



Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,50 g (10,55 mmol) de 2,4-difluorobenzaldehído y 31,7 ml (15,83 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 153A. Se obtuvieron 0,33 g (17 % del teórico) del

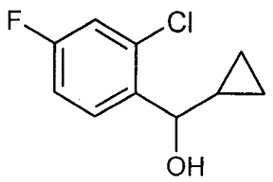
compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,22-0,49 (m, 4H), 1,03-1,14 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H), 5,33 (d, 1H), 7,03-7,18 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 0,90 min; EM (IEpos): m/z = 167 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 155A

Ciclopropil-(2-cloro-4-fluorofenil)metanol



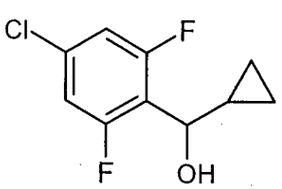
Se preparó el compuesto del título partiendo de 1,50 g (9,46 mmol) de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y 28,4 ml (14,19 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 153A. Se obtuvo 1,51 g (80 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,33-0,40 (m, 4H), 1,05-1,15 (m, 1H), 4,59 (t, 1H), 5,36 (d, 1H), 7,23 (dt, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 0,99 min; EM (IEpos): m/z = 183 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 156A

(4-cloro-2,6-difluorofenil)(ciclopropil)metanol



Se disolvieron 2,00 g (11,33 mmol) de 4-cloro-2,6-difluorobenzaldehído en 15 ml de éter dietílico a 0°C y se añadieron lentamente gota a gota 34,0 ml

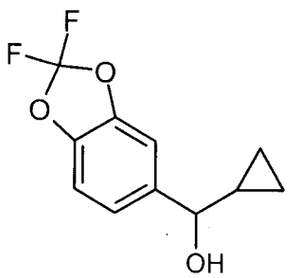
(16,99 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano. Después de agitar a TA durante 2 h, la solución de reacción se mezcló con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 1,20 g (48 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,04-0,12 (m, 1H), 0,33-0,48 (m, 2H), 0,53-0,62 (m, 1H), 1,31-1,42 (m, 1H), 4,06 (dd, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 1,97 min; EM (IEpos): m/z = 201 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 157A

Ciclopropil(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metanol



Se preparó el compuesto del título partiendo de 3,50 g (18,81 mmol) de 2,2-difluoro-5-formilbenzodioxolano y se obtuvieron 56,4 ml (28,21 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 156A. Se obtuvieron 1,59 (37 % del teórico) del compuesto del título.

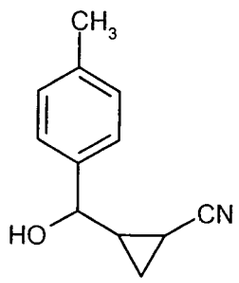
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,31-0,49 (m, 4H), 3,99 (dd, 1H), 5,33 (d,

1H), 7,20 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,38 (d, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,00 min; EM (IEpos): m/z = 211 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 158A

2-[hidroxi(4-metilfenil)metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]

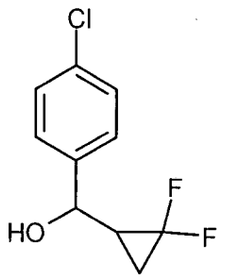


Se añadieron 607 mg (16,0 mmol) de borohidruro de sodio a 2,70 g (14,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 126A en 60 ml de etanol y 16 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 2,56 g (94 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,12 - 7,17 (m, 2 H), 5,48 (d, 0,5 H), 5,43 (d, 0,5 H), 4,37 (t, 0,5 H), 4,18 (t, 0,5 H), 2,29 (s, 3 H), 1,66 - 1,77 (m, 2 H), 1,09 - 1,18 (m, 2 H).

Ejemplo 159A

(4-clorofenil)(2,2-difluorociclopropil)metanol

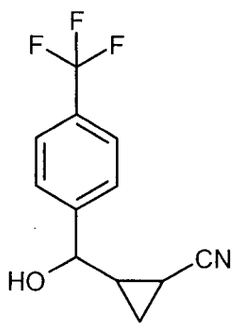


Se añadieron 336 mg (8,89 mmol) de borohidruro de sodio a 1,75 g (8,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 124A en 33 ml de etanol y 9 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 1,44 g (82 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H), 5,75 (d, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 1,90 - 2,03 (m, 1 H), 1,33 - 1,54 (m, 2 H).

Ejemplo 160A

2-{hidroxi[4-(trifluorometil)fenil]metil}ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]

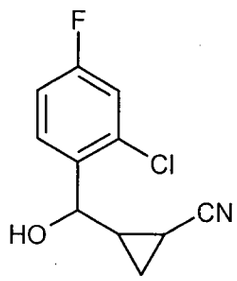


Se añadieron 298 mg (7,88 mmol) de borohidruro de sodio a 1,71 g (7,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 122A en 30 ml de etanol y 7 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 1,64 g (95 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,60 - 7,65 (m, 2 H), 5,79 (d, 0,5 H), 5,74 (d, 0,5 H), 4,54 (t, 0,5 H), 4,34 (t, 0,5 H), 1,73 - 1,85 (m, 2 H), 1,13 - 1,26 (m, 2 H).

Ejemplo 161A

2-[(2-cloro-4-fluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]



Se añadieron 409 mg (10,8 mmol) de borohidruro de sodio a 2,20 g (9,84 mmol) del compuesto del Ejemplo 127A en 180 ml de etanol y 60 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a diclorometano, las fases se separaron y la fase orgánica

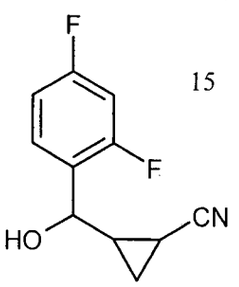
se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo) dando como resultado 1,52 g (69 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,65 (d, 0,5 H), 7,57 (d, 0,5 H), 7,44 (t, 0,5 H), 7,41 (t, 0,5 H), 7,22 - 7,31 (m, 1 H), 5,80 (d, 0,5 H), 5,76 (d, 0,5 H), 4,96 (t, 0,5 H), 4,73 (t, 0,5 H), 1,77 - 1,88 (m, 1,5 H), 1,66 - 1,73 (m, 0,5 H), 1,08 - 1,23 (m, 2 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1.01 min; EM (IEpos): m/z = 208 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 162A

2-[(2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]



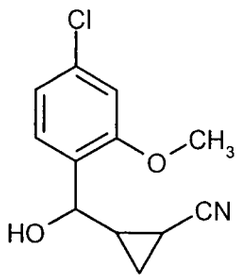
Se añadieron 342 mg (9,03 mmol) de borohidruro de sodio a 1,70 g (8,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 123A en 35 ml de etanol y 15 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por

cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 9/1) dando como resultado 1,50 g (87 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,49 - 7,61 (m, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 7,07 - 7,15 (m, 1 H), 5,75 (d, 0,5 H), 5,70 (d, 0,5 H), 4,71 (t, 0,5 H), 4,48 (t, 0,5 H), 1,77 - 1,87 (m, 1,5 H), 1,62 - 1,69 (m, 0,5 H), 1,12 - 1,22 (m, 1,5 H), 1,04 - 1,11 (m, 0,5 H).

Ejemplo 163A

2-[(4-cloro-2-metoxifenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]



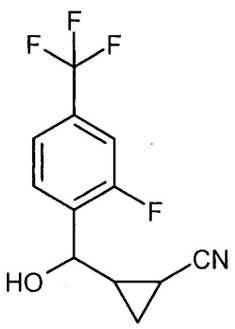
Se añadieron 49,1 mg (1,30 mmol) de borohidruro de sodio a 278 mg (1,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 128A en 23 ml de etanol y 10 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 190 mg (68 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, 0,5 H), 7,35 (d, 0,5 H), 6,99 - 7,08 (m, 2 H), 5,48 (d, 0,5 H), 5,45 (d, 0,5 H), 4,85 (t, 0,5 H), 4,65 (t, 0,5 H),

3,84 (s, 1,5 H), 3,82 (s, 1,5 H), 1,71 - 1,82 (m, 1 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,08 - 1,17 (m, 1 H), 1,01 - 1,07 (m, 1 H).

Ejemplo 164A

2-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil](hidroxi)metil}ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]

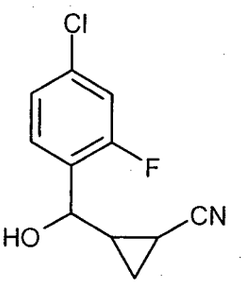


Se añadieron 351 mg (9,28 mmol) de borohidruro de sodio a 2,17 g (8,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 129A en 38 ml de etanol y 16 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 9/1) dando como resultado 1,59 g (73 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,70 - 7,81 (m, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H), 5,93 (d, 0,5 H), 5,88 (d, 0,5 H), 4,83 (t, 0,5 H), 4,60 (t, 0,5 H), 1,80 - 1,90 (m, 1,5 H), 1,69 - 1,76 (m, 0,5 H), 1,10 - 1,26 (m, 2 H).

Ejemplo 165A

2-[(4-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]

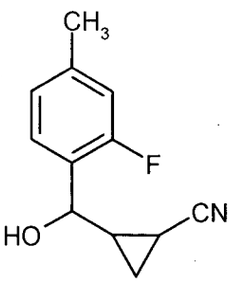


Se añadieron 1,01 g (26,6 mmol) de borohidruro de sodio a 5,40 g (24,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 130A en 99 ml de etanol y 25 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 5,25 g (96 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,56 (t, 0,5 H), 7,51 (t, 0,5 H), 7,43 (dd, 0,5 H), 7,40 (dd, 0,5 H), 7,33 (dd, 0,5 H), 7,31 (dd, 0,5 H), 5,80 (d, 0,5 H), 5,74 (d, 0,5 H), 4,73 (t, 0,5 H), 4,50 (t, 0,5 H), 1,76 - 1,87 (m, 1,5 H), 1,63 - 1,70 (m, 0,5 H), 1,05 - 1,22 (m, 2 H).

Ejemplo 166A

2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]

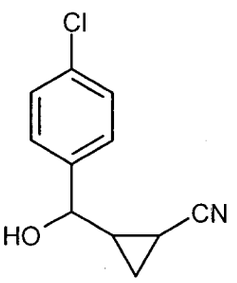


Se añadieron 61,0 mg (1,62 mmol) de borohidruro de sodio a 300 mg (1,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 131A en 30 ml de etanol y 13 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 280 mg (92 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (t, 0,5 H), 7,36 (t, 0,5 H), 6,96 - 7,05 (m, 2 H), 5,62 (d, 0,5 H), 5,58 (d, 0,5 H), 4,70 (t, 0,5 H), 4,48 (t, 0,5 H), 1,74 - 1,84 (m, 1,5 H), 1,58 - 1,65 (m, 0,5 H), 1,10 - 1,20 (m, 1,5 H), 1,03 - 1,10 (m, 0,5 H).

Ejemplo 167A

2-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómeros en *trans*]

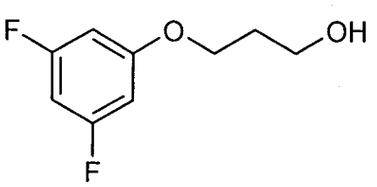


Se añadieron 736 mg (19,5 mmol) de borohidruro de sodio a 4,85 g (17,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 74A en 73 ml de etanol y 18 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: tolueno/etanol 9/1) dando como resultado 2,79 g (76 % del teórico) de una mezcla de los diastereómeros del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,38 - 7,44 (m, 4 H), 5,66 (d, 0,5 H), 5,61 (d, 0,5 H), 4,43 (t, 0,5 H), 4,23 (t, 0,5 H), 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 1,10 - 1,20 (m, 2 H).

Ejemplo 168A

3-(3,5-difluorofenoxi)propan-1-ol



Se disolvieron 2,77 g (69,18 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 80 ml de DMF. A 0°C, se añadieron gota a gota 7,50 g (57,65 mmol) de 3,5-difluorofenol en 15 ml de DMF y, después de que la evolución gaseosa bajó, la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La solución se enfrió a 0°C, se añadieron 5,45 g (57,65 mmol) de 3-cloro-1-propanol en 15 ml de DMF y la mezcla se agitó después a 60°C durante 2 h y a 75°C

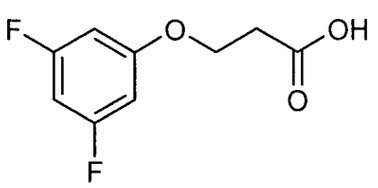
durante 16 h. Las sales precipitadas se separaron por filtración y se eliminó DMF en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en agua y se extrajo dos veces con éter dietílico. The fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) dando como resultado 8,15 g (75 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,84 (quint., 2H), 3,54 (dd, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,57 (t, 1H), 6,66-6,79 (m, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,98 min.

Ejemplo 169A

Ácido 3-(3,5-difluorofenoxi)propanoico



A aproximadamente –20°C, se recogieron 17,22 g (172,18 mmol) de óxido de cromo (VI) en 1,2 l de acetona y 38 ml de agua y se añadieron lentamente 19 ml de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla. La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadieron gota a gota 8,10 g (43,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 168A en 400 ml de acetona durante el curso de 1 h. La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h. Después de adición de 90 ml de propan-2-ol, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, los disolventes se eliminaron del filtrado a vacío y el residuo se recogió en 500 ml de éter dietílico.

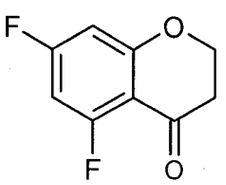
La solución se lavó dos veces con solución de cloruro de sodio acuosa y se secó sobre sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron a vacío. Se obtuvieron 11,36 g del compuesto del título y se hicieron reaccionar en la fase siguiente sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,69 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 6,68-6,81 (m, 3H), 12,4 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 1,76 min; EM (IEneg): m/z = 201 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 170A

5,7-difluoro-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona



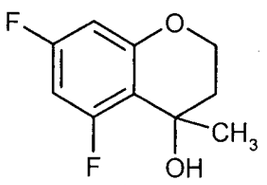
Se añadieron lentamente gota a gota 0,5 ml de DMF y 7,35 ml (84,29 mmol) de cloruro de oxalilo a una solución de 11,36 g (42,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 169A en 400 ml de diclorometano a TA. Después de agitar a TA durante 3 h, los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se recogió de nuevo en 200 ml de diclorometano. Se añadieron 6,74 g (50,57 mmol) de tricloruro de aluminio por partes a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron 150 ml de ácido clorhídrico 2 N y 200 ml de diclorometano, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: diclorometano). Se obtuvieron 6,46 g (80 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,77 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,81-6,95 (m, 2H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 4,45 min; EM (IIEpos): m/z = 184 $[M]^+$.

Ejemplo 171A

5,7-difluoro-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-ol



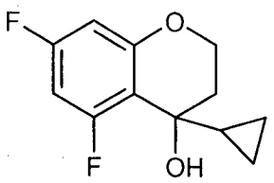
Se disolvieron 2,00 g (10,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 170A en 40 ml de éter dietílico a 0°C y se añadieron gota a gota lentamente 5,4 ml (16,29 mmol) de una solución 3 N de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico. La agitación a 0°C durante 1 h estuvo seguida por calentamiento a TA, adición de agua y éter dietílico a la solución de reacción y separación de las fases. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: diclorometano). Se obtuvieron 2,03 g (93 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,56 (d, 3H), 1,92-1,96 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 6,51 (dt, 1H), 6,64-6,72 (m, 1H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 3,88 min; EM (IIEpos): m/z = 200 $[M]^+$.

Ejemplo 172A

4-ciclopropil-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-ol

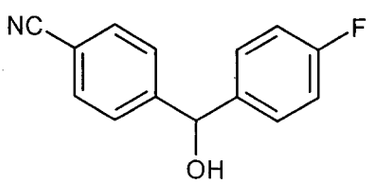


Se disolvieron 2,00 g (10,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 170A en 40 ml de éter dietílico a 0°C y se añadieron gota a gota lentamente 32,6 ml (16,29 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano. La agitación a 0°C durante 1 h estuvo seguida por calentamiento a TA, adición de agua y éter dietílico a la solución de reacción y separación de las fases. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y los disolventes se eliminaron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). El acetonitrilo se eliminó de las fases del producto combinadas en un evaporador rotatorio y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y los disolventes se eliminaron a vacío. Se obtuvo 0,66 g (27 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,24-0,33 (m, 2H), 0,45-0,51 (m, 1H), 0,74-0,84 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 4,14-4,29 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,62-6,70 (m, 1H).

Ejemplo 173A

4-[(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]benzonitrilo



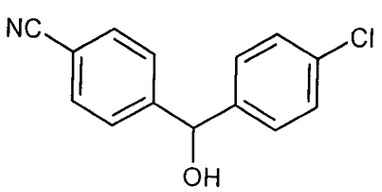
Se disolvieron 5,00 g (28,57 mmol) de 4-fluorobromobenceno en 100 ml de tetrahidrofurano at –78°C. La adición de 21,4 ml (34,29 mmol) de una solución 1,6 N de *n*-butillitio en hexano estuvo seguida por agitación durante 15 min y después por adición gota a gota de 4,50 g (34,29 mmol) de 4-cianobenzaldehído disuelto en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a –78°C durante 1 h, se calentó a TA y después se agitó durante 1 h. La solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio y el sólido se filtró. Los disolventes se eliminaron a vacío y el producto en bruto se purificó HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se eliminó acetonitrilo de las fracciones que contenían el producto en un evaporador rotatorio y el residuo acuoso se extrajo con diclorometano. La eliminación del disolvente dio como resultado 2,37 g (36 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,81 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 0,94 min; EM (IEpos): m/z = 210 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 174A

4-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]benzonitrilo



Se secaron 0,67 g (27,42 mmol) de virutas de magnesio calentando en argón y, después de enfriar a TA, se añadieron 30 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de

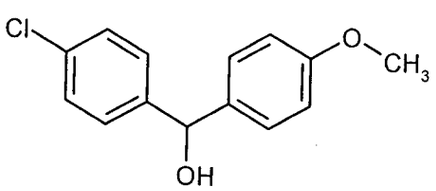
dibromoetano. A 0°C, se añadieron lentamente 5,00 g (26,12 mmol) de 4-clorobromobenceno en 30 ml de tetrahidrofurano a la mezcla y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La adición de 3,77 g (28,73 mmol) de 4-cianobenzaldehído en 30 ml de tetrahidrofurano estuvo seguida por agitación durante 3 h. El THF se eliminó de la solución de reacción en un evaporador rotatorio y el residuo se recogió en diclorometano. Se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y los disolventes se eliminaron a vacío. El precipitado que se separó aparte del residuo aceitoso se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y después se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). El acetonitrilo se eliminó de las fracciones que contenían producto en un evaporador rotatorio y el residuo acuoso se extrajo con diclorometano. La eliminación del disolvente dio como resultado 1,43 g (23 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,81 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 7,35-7,42 (m, 4H), 7,57 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,20 min; EM (IEpos): m/z = 226 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 175A

(4-clorofenil)(4-metoxifenil)metanol



Se disolvieron 5,00 g (26,12 mmol) de 4-clorobromobenceno en 100 ml de tetrahidrofurano a -78°C. La adición de 19,6 ml (31,34 mmol) de una solución 1,6 N de *n*-butillitio en hexano estuvo seguida por agitación durante 15 min y después por adición gota a gota de 4,27 g (31,34 mmol) de 4-

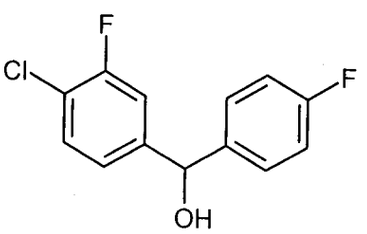
metoxibenzaldehído disuelto en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a –78°C durante 1 h, se calentó a TA y después se agitó durante 1 h. La solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio y el sólido se filtró. Los disolventes se eliminaron a vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se eliminó acetonitrilo de las fracciones que contenían producto en un evaporador rotatorio y el residuo acuoso se extrajo con diclorometano. La eliminación del disolvente dio como resultado 4,20 g (65 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,71 (s, 3H), 5,64 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,35 (s, 4H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,92 min; EM (IEpos): m/z = 231 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 176A

(4-cloro-3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol



Se preparó el compuesto del título partiendo de 5,00 g (28,57 mmol) de 4-fluorobromobenceno y 5,44 g (34,29 mmol) de 3-fluoro-4-clorobenzaldehído de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 175A. Se obtuvieron 5,01 g (69 % del teórico) del compuesto del título.

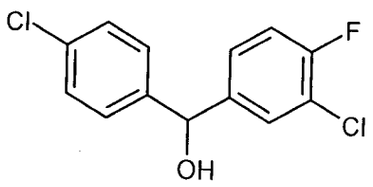
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,74 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 7,10-7,17 (m,

2H), 7,20 (dd, 1H), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,51 (t, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,11 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 237 [M–H_2O+H]$^+$.

Ejemplo 177A

(3-cloro-4-fluorofenil)(4-clorofenil)metanol



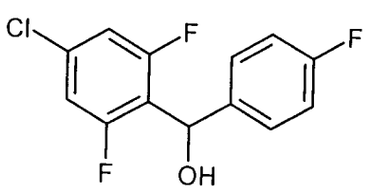
Se preparó el compuesto del título partiendo de 5,00 g (26,12 mmol) de 4-clorobromobenceno y 4,97 g (31,34 mmol) de 4-fluoro-3-clorobenzaldehído de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 175A. Se obtuvieron 5,57 g (77 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,74 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 7,31-7,42 (m, 6H), 7,55 (d, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,34 min; EM (IEpos): m/z = 253 [M–OH]$^+$.

Ejemplo 178A

(4-cloro-2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metanol



Se disolvieron 5,00 g (21,98 mmol) de 2-bromo-5-cloro-1,3-dibromobenceno en 100 ml de tetrahidrofurano a –78°C. La adición de 16,5 ml (26,38 mmol) de una solución 1,6 N de *n*-butillitio en hexano estuvo seguida por agitación durante 15 min y después por adición gota a gota de 3,27 g (26,38 mmol) de 4-

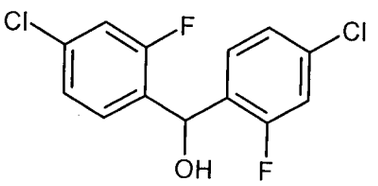
fluorobenzaldehído disuelto en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a –78°C durante 1 h, se calentó a TA y después se agitó durante 1 h. La solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio y el sólido se filtró. Los disolventes se eliminaron a vacío y el producto en bruto se purificó dos veces por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y una vez por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4/1). El disolvente se eliminó de las fracciones que contenían el producto en un evaporador rotatorio y el residuo acuoso se extrajo con diclorometano. La eliminación del disolvente dio como resultado 0,80 g (13 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,03 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 4H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,28 min; EM (IEpos): m/z = 255 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 179A

Bis(4-cloro-2-fluorofenil)metanol



Se preparó el compuesto del título partiendo de 5,00 g (23,87 mmol) de 4-cloro-2-fluorobromobenceno y 4,54 g (28,65 mmol) de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 175A. Una diferencia fue que una separación preliminar por cromatografía en

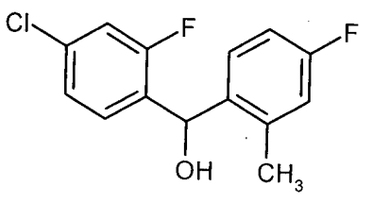
columna en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) se llevó a cabo antes de la purificación del producto en bruto por HPLC preparativa. Se obtuvieron 1,79 g (26 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,09 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,30 (dd, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,38 min; EM (IEpos): m/z = 271 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 180A

(4-cloro-2-fluorofenil)(4-fluoro-2-metilfenil)metanol



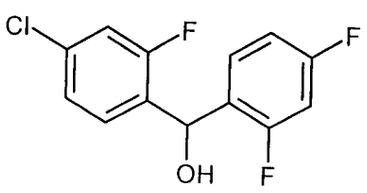
Se preparó el compuesto del título partiendo de 5,00 g (26,45 mmol) de 2-bromo-5-fluorotolueno y 5,03 g (31,74 mmol) de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 175A. Una diferencia fue que el producto en bruto se purificó dos veces por HPLC preparativa. Se obtuvieron 4,84 g (65 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,23 (s, 3H), 6,01 (s, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,26-7,43 (m, 4H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,33 min; EM (IEpos): m/z = 251 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 181A

(4-cloro-2-fluorofenil)(2,4-difluorofenil)metanol



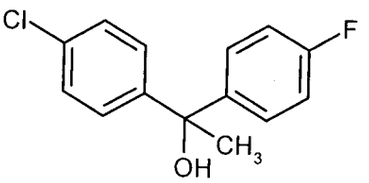
Se preparó el compuesto del título partiendo de 5,00 g (25.91 mmol) de 2,4-difluorobromobenceno y 4,93 g (31,09 mmol) de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 175A. Se obtuvieron 3,34 g (47 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,19 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,82 (d, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,26 min; EM (IEpos): m/z = 255 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 182A

1-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)etanol



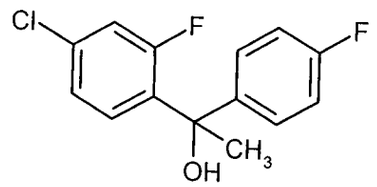
Se preparó el compuesto del título partiendo de 5,00 g (28,57 mmol) de 4-bromofluorobenceno y 4,86 g (31.43 mmol) de 4-cloroacetofenona de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 176A. Una diferencia fue que una separación preliminar por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 9/1) se llevó a cabo antes de la purificación del producto en bruto por HPLC preparativa. Se obtuvieron 5,23 g (73 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,81 (s, 3H), 5,86 (s, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 4H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,12 min; EM (IEpos): m/z = 233 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 183A

1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)etanol



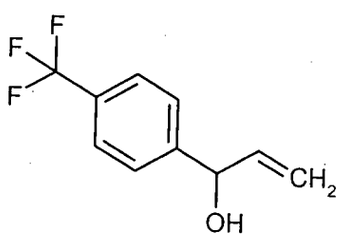
Se preparó el compuesto del título partiendo de 4,22 g (24,14 mmol) de 4-bromofluorobenceno y 5,00 g (28,97 mmol) de 4-cloro-2-fluoroacetofenona de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 176A. Una diferencia fue que el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 9/1). Se obtuvieron 5,23 g (73 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,84 (s, 3H), 5,98 (s, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,77 (t, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,32 min; EM (IEpos): m/z = 251 $[M–OH]^+$.

Ejemplo 184A

1-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ol



Se añadió gota a gota una solución de 75,0 g (431 mmol) de 4-(trifluorometil)benzaldehído en 750 ml de éter dietílico a 517 ml (517 mmol) de una solución 1 N de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano a TA en argón. Después de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla de reacción se añadió a solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con éter metil-*terc*-butílico. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto

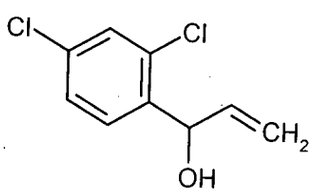
se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo 9/1) dando como resultado 87,0 g (100 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,67 - 7,71 (m, 2H), 7,54 - 7,58 (m, 2H), 5,95 (ddd, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,18 (t, 1H), 5,10 (d, 1H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 3,10 min; EM (IIEpos): m/z = 202 $[M]^+$.

Ejemplo 185A

1-(2,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ol

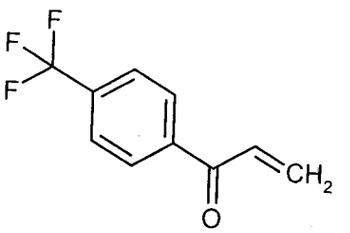


Una solución de 20,0 g (114 mmol) de 2,4-diclorobenzaldehído en 200 ml de éter dietílico se añadió gota a gota lentamente a 137 ml (137 mmol) de una solución 1 N de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano a TA en argón. Después de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con éter dietílico y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 5/1) dando como resultado 18,8 g (81 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 5,91 (ddd, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,37 (t, 1H), 5,24 (dt, 1H), 5,10 (dt, 1H).

Ejemplo 186A

1-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona



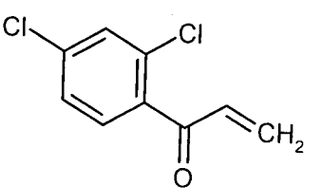
Se añadió gota a gota una solución de 18,0 g (89,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 184A en 360 ml de diclorometano a una solución de 45,3 g (107 mmol) de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona en 360 ml de diclorometano a TA. Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y tiosulfato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 17,5 g (98 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 - 8,20 (m, 2H), 7,90 - 7,95 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,10 (dd, 1H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 2,88 min; EM (IIEpos): m/z = 200 $[M]^+$.

Ejemplo 187A

1-(2,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona



Se mezclaron 73,5 g (362 mmol) del compuesto del Ejemplo 185A en 2,2 l de diclorometano con 105 g (1,21 mol) de dióxido de manganeso activado y se calentaron a reflujo durante 20 h. Se añadieron 105 g adicionales (1,21 mol) de

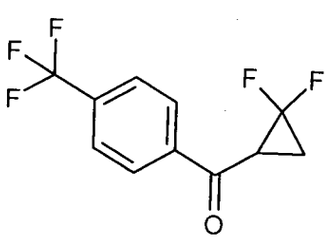
dióxido de manganeso activado en cada caso después de 2 y después de 4 h. La filtración con succión a través de tierra de diatomeas, el lavado con diclorometano y la concentración dieron como resultado 57,0 g de una mezcla del compuesto del título y el compuesto del Ejemplo 185A. Se añadieron 47,7 g (162 mmol) de dicromato de potasio a 47,0 g de esta mezcla en 329 ml de ácido sulfúrico al 10 % de fuerza, ocasionalmente enfriando a 15-20°C y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Esto estuvo seguido por adición de 400 ml de acetato de etilo, neutralización añadiendo bicarbonato de sodio, filtración a través de tierra de diatomeas, lavado con acetato de etilo, separación de las fases, secado de la fase orgánica y concentración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 6/1) dando como resultado 17,8 g (55 %) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,77 (d, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,06 (d, 1H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 4,55 min; EM (IIEpos): m/z = 200 $[M]^+$.

Ejemplo 188A

2,2-(difluorociclopropil)[4-(trifluorometil)fenil]metanona



Se agitaron 10,0 g (50,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 186A con 210 mg (5,00 mmol) de fluoruro de sodio a 110°C en argón durante 5 minutos, se añadieron lentamente en pequeñas porciones 25,0 g (99,9 mmol) de 2,2-

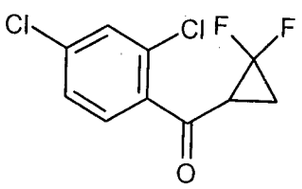
difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de trimetilsililo y la mezcla se agitó a 110°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se mezcló después con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo, las fases se separaron y la fase orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4/1) dando como resultado 6,80 g (54 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,22 - 8,27 (m, 2H), 7,93 - 7,98 (m, 2H), 4,08 (ddd, 1H), 2,24 - 2,34 (m, 1H), 2,07 - 2,18 (m, 1H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 3,15 min; EM (IIEpos): m/z = 250 $[M]^+$.

Ejemplo 189A

(2,4-diclorofenil)(2,2-difluorociclopropil)metanona



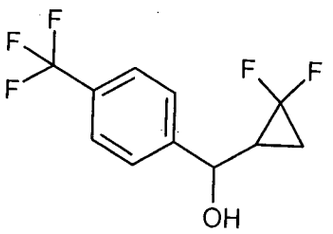
Se preparó el compuesto del título partiendo de 20,0 g (99,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 187A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 188A. Se obtuvieron 13,4 g (54 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,81 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 3,70 (ddd, 1H), 2,24 - 2,34 (m, 1H), 2,08 - 2,19 (m, 1H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 4,83 min; EM (IIEpos): m/z = 250 $[M]^+$.

Ejemplo 190A

(2,2-difluorociclopropil)[4-(trifluorometil)fenil]metanol

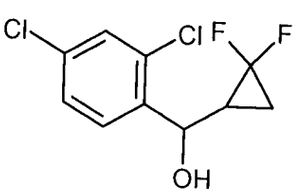


Se añadieron 1,13 g (29,9 mmol) de borohidruro de sodio a una solución de 6,80 g (27,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 188A en 111 ml de etanol y 29 ml de acetato de etilo en argón y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió después a acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4/1) dando como resultado 2,50 g (37 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,65 - 7,74 (m, 3,4H), 7,61 - 7,65 (m, 0,3H), 7,50 - 7,54 (m, 0,3H), 5,89 (d, 0,85H), 5,55 (d, 0,15H), 4,55 (dd, 0,15H), 4,39 (dd, 0,85H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 1,43 - 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 191A

(2,4-diclorofenil)(2,2-difluorociclopropil)metanol



Se preparó el compuesto del título partiendo de 9,00 g (35,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 189A de forma análoga a la síntesis del compuesto del

Ejemplo 190A. Se obtuvieron 7,30 g (80 % del teórico) de diastereómero 1 y 1,10 g (12 % del teórico) de diastereómero 2 del compuesto del título.

Diastereómero 191A-1:

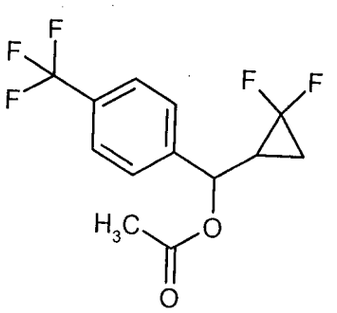
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,69 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,74 (dd, 1H), 2,07 - 2,19 (m, 1H), 1,48 - 1,58 (m, 1H), 1,28 - 1,38 (m, 1H).

Diastereómero 191A-2:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,65 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,74 - 4,80 (m, 1H), 2,04 - 2,16 (m, 1H), 1,61 - 1,71 (m, 1H), 1,50 - 1,60 (m, 1H).

Ejemplo 192A

(2,2-difluorociclopropil)[4-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo

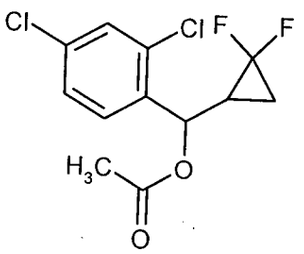


Se añadieron gota a gota 0,23 ml (2,86 mmol) de piridina a 2,40 g (9,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 190A y 1,94 g (19,0 mmol) de anhídrido acético y la mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió después a acetato de etilo y a solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 6/1). Se obtuvieron 2,66 g (95 % del teórico) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,74 - 7,80 (m, 2H), 7,68 - 7,73 (m, 1,8H), 7,57 - 7,61 (m, 0,2H), 5,57 (d, 0,1H), 5,53 (d, 0,9H), 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,74 - 1,84 (m, 1H), 1,60 - 1,71 (m, 1H).

Ejemplo 193A

(2,4-diclorofenil)(2,2-difluorociclopropil)acetato de metilo



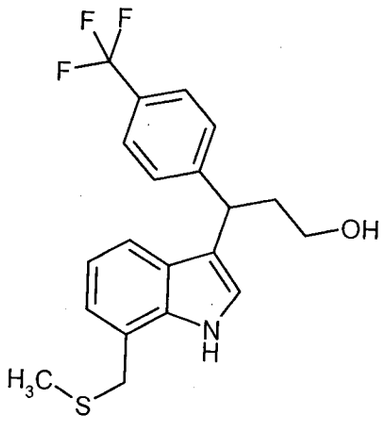
Se preparó el compuesto del título partiendo de 8,20 g (32,4 mmol) de una mezcla de los dos diastereómeros del compuesto del Ejemplo 191A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 192A. Se obtuvieron 7,70 g (81 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 5,75 (d, 1H), 2,41 - 2,50 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,67 - 1,79 (m, 1H), 1,47 - 1,57 (m, 1H).

Ejemplos de realizaciones:

Ejemplo 1

3-{7-[(Metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol



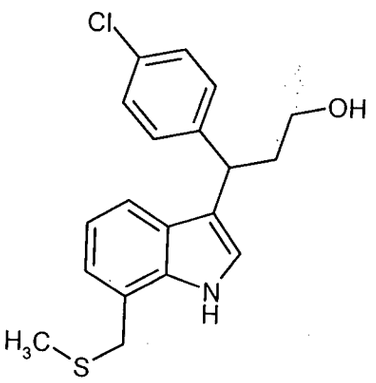
Una solución de 215 mg (0,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A se añadió gota a gota a 1,8 ml (1,80 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en argón en 10 ml de tetrahidrofurano a TA. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después, con refrigeración con hielo, se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua) proporcionó 169 mg (87 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,43 (t, 1H), 4,50 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,33 min; EM (IEpos): m/z = 380 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

3-(4-Clorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



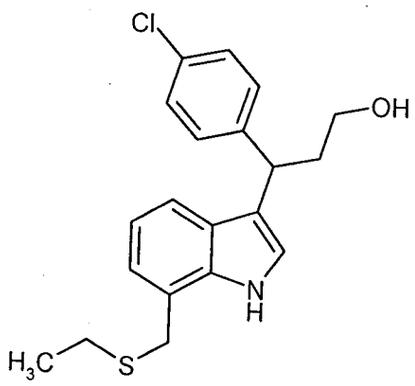
Una solución de 6,68 g (17,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A en 100 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 60 ml (60 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en argón en 300 ml de tetrahidrofurano a TA. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después, con refrigeración con hielo, se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo). Se obtuvieron 5,93 g (99 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 3,30-3,41 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,31 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,27-7,30 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 2H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,48 min; EM (IEpos): m/z = 346 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

3-(4-Clorofenil)-3-{7-[(etilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



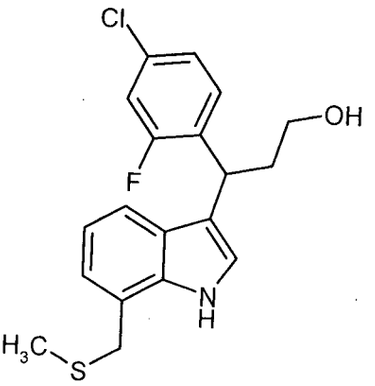
Una solución de 1,05 g del compuesto del Ejemplo 33A con una pureza del 84 % (2,19 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 9,1 ml (9,1 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en argón en 50 ml de tetrahidrofurano a TA. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después, con refrigeración con hielo, se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 0,95 g (94 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,15 (t, 3H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,38 (c, 2H), 3,29-3,42 (m, 2H), 3,91-3,99 (m, 2H), 4,31 (t, 1H), 4,48 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,23-7,36 (m, 6H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,36 min; EM (IEpos): m/z = 360 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



Una solución de 2,23 g (5,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 34A en 20 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 19,2 ml (19,2 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 1,89 g (95 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,50 (t, 1H), 4,61 (t, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,47 min; EM (IEpos): m/z = 364 $[M+H]^+$.

Enantiómero 4-1:

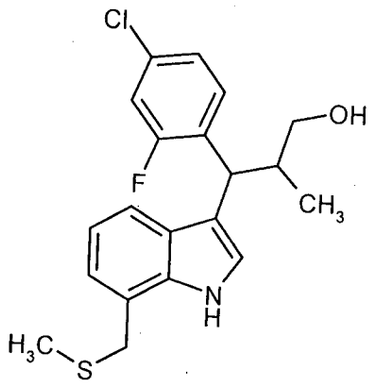
Se hicieron reaccionar 2,20 g con una pureza del 90 % (4,88 mmol) del enantiómero 34A-2 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 4. Se obtuvieron 1,50 g (85 % del teórico) del enantiómero del compuesto del

título.

$[\alpha]_D^{20}$ = + 53,0°, c = 0,204, cloroformo

Ejemplo 5

3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



Una solución de 200 mg del compuesto del Ejemplo 36A con una pureza del 90 % (0,35 mmol) en 4 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 1,2 ml (1,2 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 2 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 66 mg (51 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

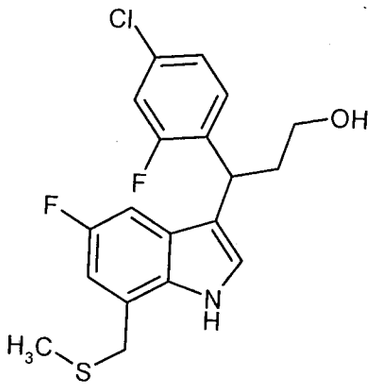
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,83 (d, 1,8 H), 0,97 (d, 1,2H), 1,94 (s, 3H), 2,46-2,60 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 0,4H), 3,22-3,28 (m, 0,6H), 3,28-3,35 (m, 0,4H), 3,45-3,51 (m, 0,6H), 3,86-3,95 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 1H), 4,42-4,47 (m,

1H), 6,85-6,94 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,46 (t, 0,6H), 7,52 (t, 0,4H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,21 und 2,28 min; EM (IEpos): m/z = 378 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



Una solución de 1,1 g (2,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 37A en 20 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 9,0 ml (9,0 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 715 mg (73 % del teórico) del compuesto del título.

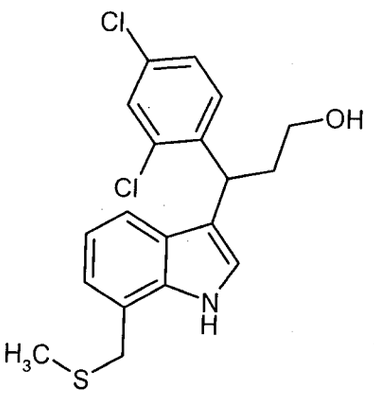
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,50 (t, 1H), 4,55 (t, 1H), 6,83

(dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,19 min; EM (IEpos): m/z = 382 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

3-(2,4-Diclorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



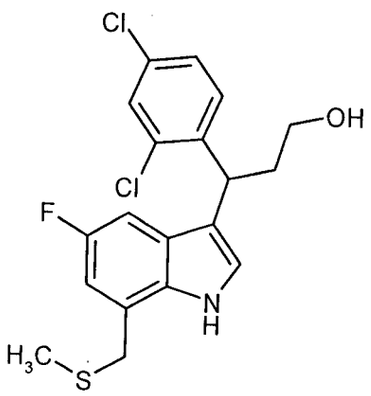
Una solución de 2,34 g (5,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A en 20 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 19,4 ml (19,4 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 2,00 g (95 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,23-2,35 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 2H), 4,50 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,38 min; EM (IEpos): m/z = 380 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

3-(2,4-Diclorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



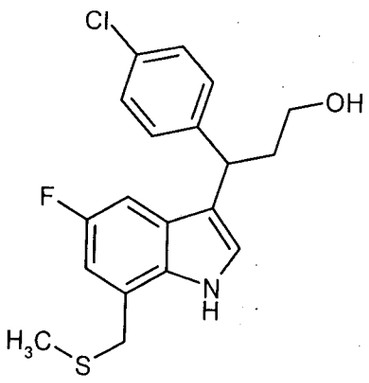
Una solución de 1,48 g (3,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 39A en 20 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 11,8 ml (11,8 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,32 g (99 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 2H), 4,51 (t, 1H), 4,71 (t, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,39 min; EM (IEpos): m/z = 398 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

3-(4-Clorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



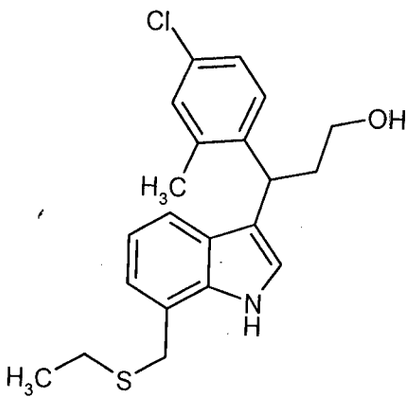
Una solución de 1,29 g del compuesto del Ejemplo 40A con una pureza del 79 % (2,52 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 11,1 ml (11,1 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 70 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 0,68 g (74 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 3,28-3,41 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,27 (t, 1H), 4,47 (t, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,28-7,37 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,40 min; EM (IEpos): m/z = 364 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

3-(4-Cloro-2-metilfenil)-3-{7-[(etilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



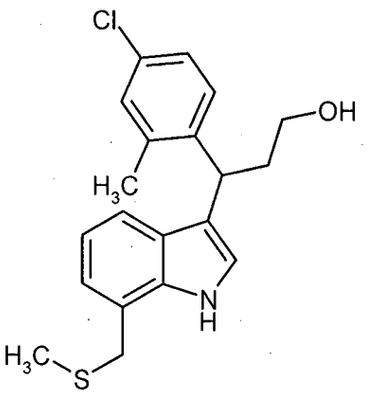
Una solución de 2,23 g (5,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 41A en 20 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 5,7 ml (5,7 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 458 mg (76 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,15 (t, 3H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 2,39 (c, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,32-3,46 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,48-4,54 (m, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,64 min; EM (IEpos): m/z = 374 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

3-(4-Cloro-2-metilfenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



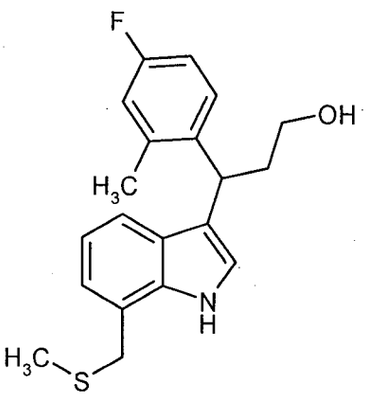
El compuesto del título se preparó partiendo de 1,62 g (4,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 42A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 4. Se obtuvieron 1,4 g (97 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,30-3,46 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 2H), 4,48-4,55 (m, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,35 min; EM (IEpos): m/z = 360 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

3-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



Una solución de 585 mg (1,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 43A en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 5,3 ml (5,31 mmol) de una solución

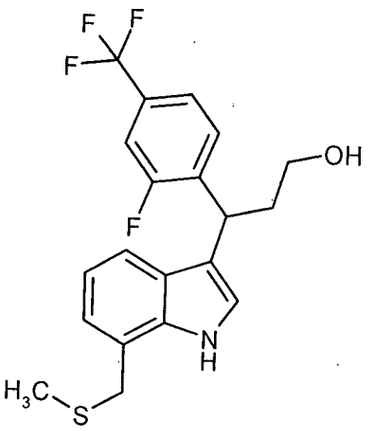
1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 30 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después, con refrigeración con hielo, se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 369 mg (71 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 1,96-2,07 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,29-3,46 (m, 2H), 3,88-3,96 (m, 2H), 4,46-4,54 (m, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,28 min; EM (IEpos): m/z = 344 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

3-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



Una solución de 2,74 g (6,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A en 20 ml

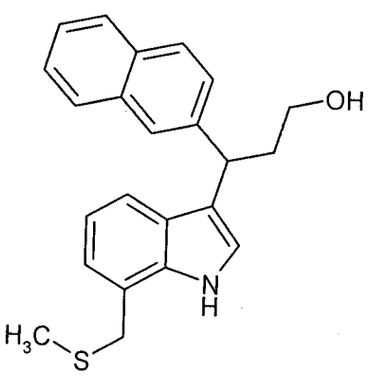
de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 21,5 ml (21,5 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La agitación a TA durante 15 minutos estuvo seguida por adición de ácido clorhídrico 1N, extracción con diclorometano, secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración. Se obtuvieron 2,47 g (99 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 3,33-3,46 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,50-4,56 (m, 1H), 4,72 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,36 min; EM (IEpos): m/z = 398 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

3-{7-[(Metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-(naftalen-2-il)propan-1-ol



Una solución de 600 mg (1,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 5,2 ml (5,2 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 30 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La agitación a TA durante 15 minutos estuvo seguida por la adición, con refrigeración con hielo, de ácido clorhídrico 1N,

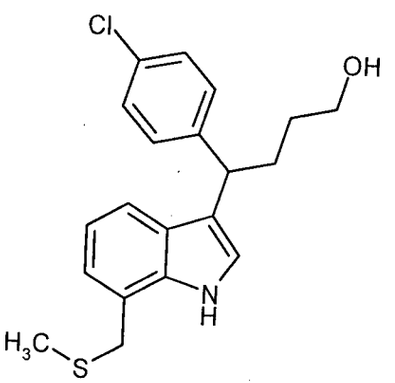
extracción con acetato de etilo, secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración. Se obtuvieron 486 mg (90 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,92 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,33-2,44 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 2H), 4,45-4,50 (m, 2H), 6,79 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,75-7,87 (m, 4H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,48 min; EM (IEpos): m/z = 362 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butan-1-ol



Una solución de 420 mg (1,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 46A en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 3,7 ml (3,7 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en argón en 20 ml de tetrahidrofurano a TA. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y después, con refrigeración con hielo, se añadió ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico

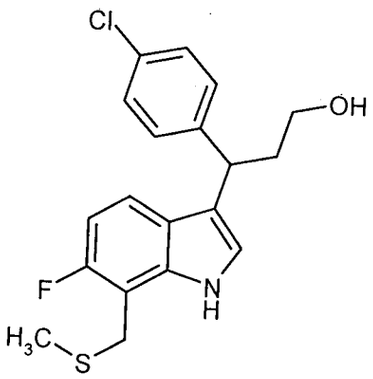
al 0,1 %). Se obtuvieron 243 mg (65 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,28-1,50 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,07-2,19 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,36 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,32-7,36 (m, 2H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,36 min; EM (IEpos): m/z = 360 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

3-(4-Clorofenil)-3-{6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



Una solución de 2,33 g (5,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A en 18 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 20,1 ml (60,1 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio y 20 ml de tetrahidrofurano a TA. La mezcla se agitó a 60ºC durante 1 hora, se añadió acetonitrilo y se añadió agua a la solución con refrigeración con hielo. El sólido se separó por filtración con succión de la suspensión, se concentró el filtrado y el residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 1,72 g (82 % del teórico) del compuesto del título.

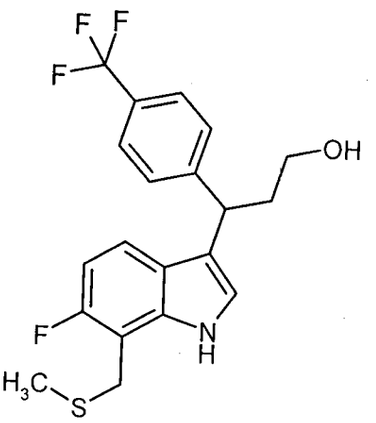
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,98 (s, 3H), 2,02-2,13 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 3,29-3,41 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 4,48 (t, 1H), 6,75

(dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 11,09 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,16 min; EM (IEpos): m/z = 364 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

3-{6-Fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol



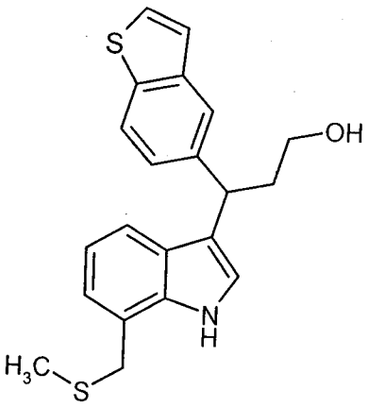
El compuesto del título se preparó partiendo de 2,98 g (6,78 mmol) del compuesto del Ejemplo 48A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 16. Se obtuvieron 2,47 g (92 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,98 (s, 3H), 2,07-2,18 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 1H), 3,29-3,43 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,42 (t, 1H), 4,51 (t, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 11,13 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,23 min; EM (IEpos): m/z = 398 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

3-(1-Benzotiofen-5-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



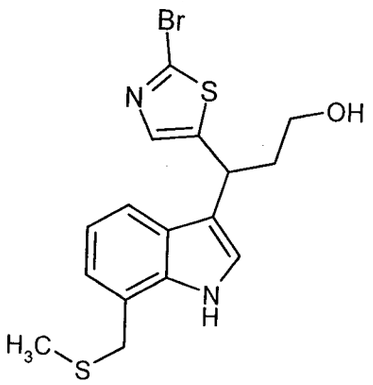
El compuesto del título se preparó partiendo de 1,17 g (2,87 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 16. Se obtuvieron 0,93 g (88 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,93 (s, 3H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,39-4,49 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,26-7,40 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 10,91 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,29 min; EM (IEpos): m/z = 368 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

3-(2-Bromo-1,3-tiazol-5-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



Una solución de 1,19 g (2,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 50A en 25 ml

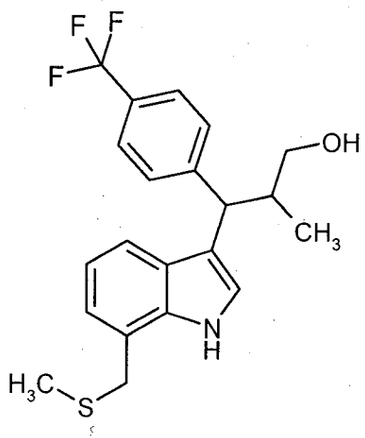
de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 8,13 ml (8,13 mmol) de una solución 1N de hidruro de diisobutilaluminio en heptano/tetrahidrofurano y 25 ml de tetrahidrofurano a TA. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, y la solución se mezcló con acetato de etilo, agua y ácido clorhídrico 1N. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Esto estuvo seguido por secado sobre sulfato sódico, separación del sólido por filtración y eliminación de los disolventes del producto bruto a vacío. La purificación del residuo por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionó 0,73 g (68 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 2,12-2,35 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,57 (t, 1H), 4,68 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,16 min; EM (IEpos): m/z = 397 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

2-Metil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol



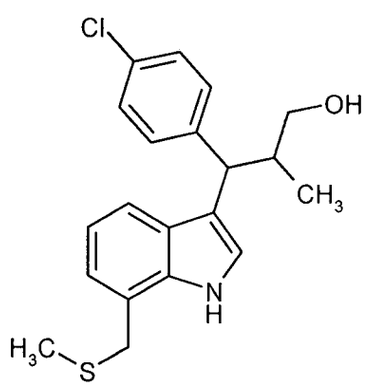
El compuesto del título se preparó partiendo de 0,97 g (2,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 19. Se obtuvieron 0,66 g (75 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,76-1,01 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,47-2,57 (m, 1H), 3,01-3,50 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 1H), 6,81-6,94 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 4H), 10,97 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,37 / 1,39 min; EM (IEpos): m/z = 394 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

3-(4-Clorofenil)-2-metil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



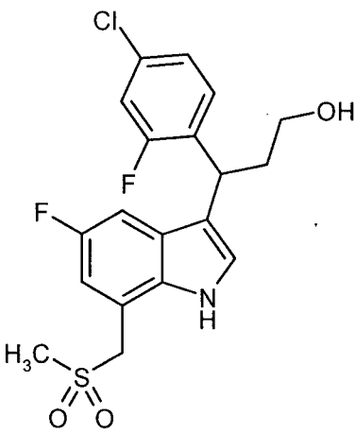
El compuesto del título se preparó partiendo de 395 mg (0,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 32A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 19. Se obtuvieron 222 mg (63 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,76-0,99 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,40-3,48 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,00-4,06 (m, 1H), 4,37-4,46 (m, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H), 7,23-7,42 (m, 6H), 10,93 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,40 / 2,45 min; EM (IEpos): m/z = 360 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



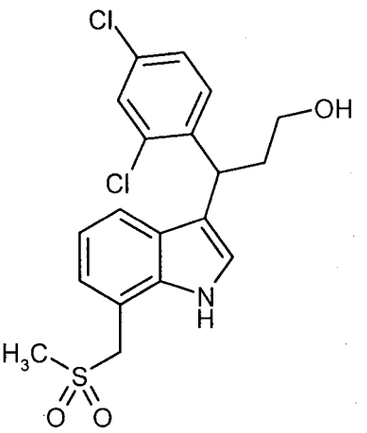
Se introdujeron 60 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 6 en 2 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 79,4 mg (0,32 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico de un 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 27 mg (42 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,10-2,20 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,32-3,42 (m, 2H), 4,51 (t, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,70-4,78 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,78 min; EM (IEpos): m/z = 414 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

3-(2,4-Diclorofenil)-3-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



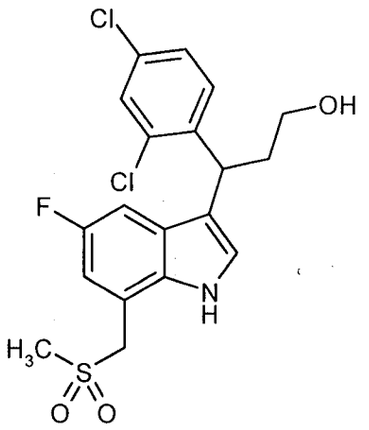
Se introdujeron 100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 7 en 15 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 130 mg (0,53 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol, después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 50 mg (46 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,05-2,15 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 2H), 4,51 (t, 1H), 4,67-4,76 (m, 2H), 4,78 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,33-7,40 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,17 min; EM (IEpos): m/z = 412 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24

3-(2,4-Diclorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



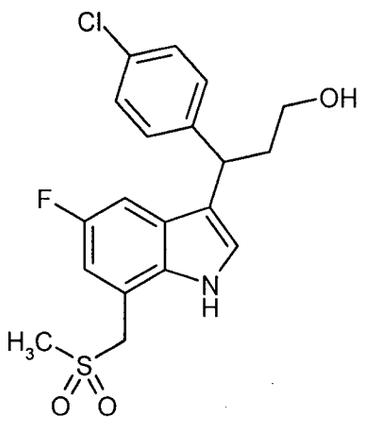
Se introdujeron 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 en 15 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 124 mg (0,50 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 51 mg (47 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,05-2,16 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,33-3,43 (m, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,69-4,79 (m, 3H), 6,99 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,89 min; EM (IEpos): m/z = 430 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

3-(4-Clorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



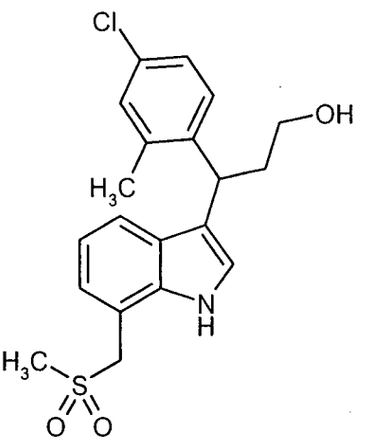
Se introdujeron 75,0 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 9 en 12 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 102 mg (0,41 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 42 mg (52 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,04-2,14 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,28-3,41 (m, 2H), 4,29 (t, 1H), 4,48 (t, 1H), 4,69-4,78 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,28-7,37 (m, 4H), 7,47 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,06 min; EM (IEpos): m/z = 396 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

3-(4-Cloro-2-metilfenil)-3-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



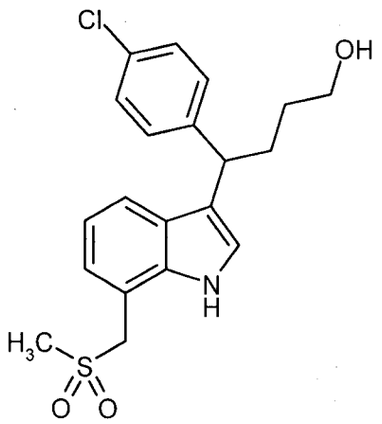
Se introdujeron 100 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 11 en 15 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 137 mg (0,56 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol, después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 40 mg (37 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96-2,06 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,28-3,46 (m, 2H), 4,50-4,56 (m, 2H), 4,66-4,76 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,13 min; EM (IEpos): m/z = 392 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butan-1-ol



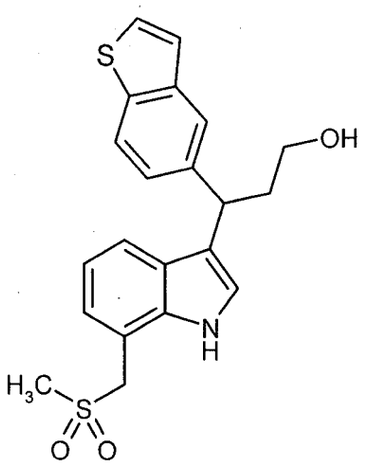
Se introdujeron 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 15 en 7 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 54,8 mg (0,22 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche y después a reflujo durante 15 minutos. Se añadieron 2 ml de metanol, la mezcla se concentró, el residuo se recogió en diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 20 mg (46 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,28-1,50 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 4,14 (t, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,66-4,75 (m, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 4H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 8): Tr = 2,09 min; EM (IEneg): m/z = 390 $[M–H]^-$.

Ejemplo 28

3-(1-Benzotiofen-5-il)-3-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



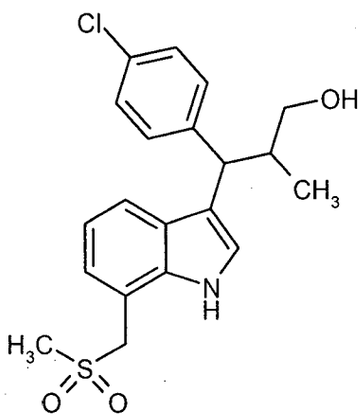
Se introdujeron 100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 18 en 19 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron134 mg (0,54 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y después se eliminaron los disolventes a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) tres veces proporcionando 23 mg (21 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,13-2,24 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,33-3,43 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,31-7,42 (m, 4H), 7,69 (d, 1H), 7,81-7,86 (m, 2H), 11,01 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,16 min; EM (IEpos): m/z = 400 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

3-(4-Clorofenil)-2-metil-3-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



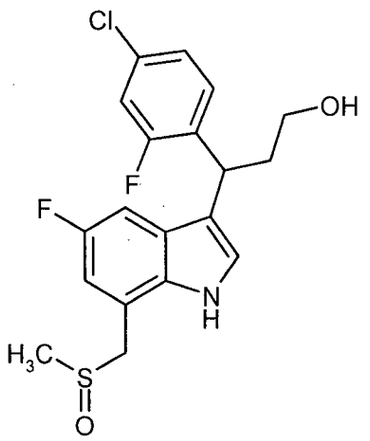
El compuesto del título se preparó partiendo de 57 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 21 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 28. Se obtuvieron 46 mg (77 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,76-0,99 (m, 3H), 2,40-3,46 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,37-4,47 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,33-7,54 (m, 4H), 11,02 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,10 / 1,15 min; EM (IEpos): m/z = 392 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



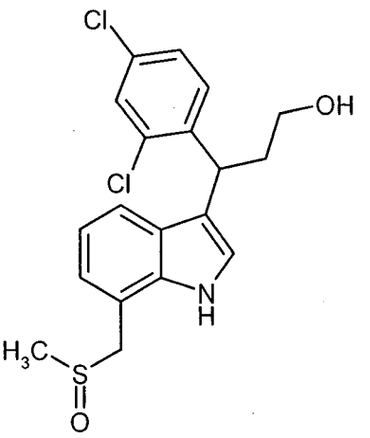
Se introdujeron 60 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 6 en 2 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 40,7 mg (0,17 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 29 mg (46 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,09-2,20 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,52-2,54 (m, 3H), 3,32-3,42 (m, 2H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 4,51 (t, 1H), 4,56 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,02 min; EM (IEpos): m/z = 398 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

3-(2,4-Diclorofenil)-3-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



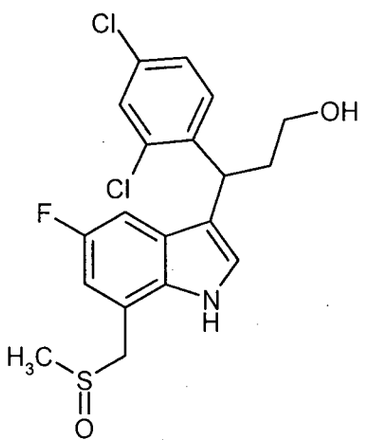
Se introdujeron 75,9 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 7 en 11 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 49,2 mg (0,20 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol, después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 50 mg (63 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,04-2,15 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,33-3,46 (m, 2H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 4,51 (t, 1H), 4,77 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,27-7,39 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,06 min; EM (IEpos): m/z = 396 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

3-(2,4-Diclorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



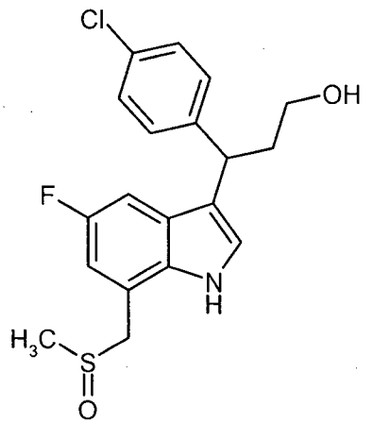
Se introdujeron 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 en 15 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 61,9 mg (0,25 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 91 mg (88 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,05-2,15 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,53-2,54 (m, 3H), 3,34-3,45 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,72 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,76 min; EM (IEpos): m/z = 414 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

3-(4-Clorofenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



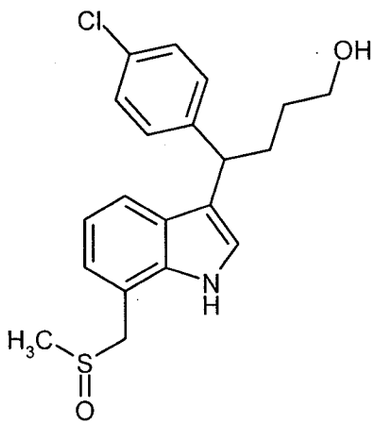
Se introdujeron 75,0 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 9 en 12 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 50,8 mg (0,21 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 25 mg (30 % del teórico) del compuesto del título que están contaminados con ácido *meta*-clorobenzoico. Se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró proporcionando 23 mg (29 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,03-2,14 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,52-2,53 (m, 3H), 3,28-3,40 (m, 2H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,32-4,39 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,61 min; EM (IEpos): m/z = 380 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butan-1-ol



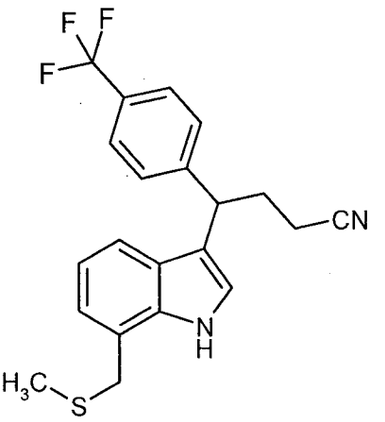
Se introdujeron 40 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 15 en 7 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 27,4 mg (0,11 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol, después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 33 mg (79 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,28-1,50 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 3,38-3,44 (m, 2H), 4,14 (t, 1H), 4,19-4,24 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 1,97 min; EM (IEpos): m/z = 376 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

4-{7-[(Metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo



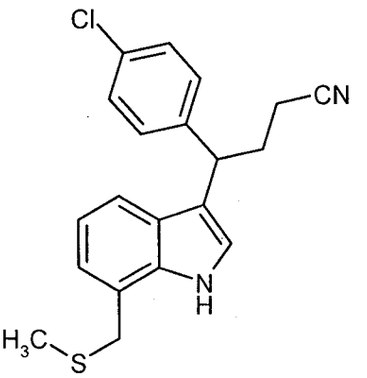
Se añadieron 28,5 g (0,44 mmol) de cianuro potásico a 100 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 51A en 5 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó 77 mg (91 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,47-2,55 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 4,35 (t, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,43 min; EM (IEpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



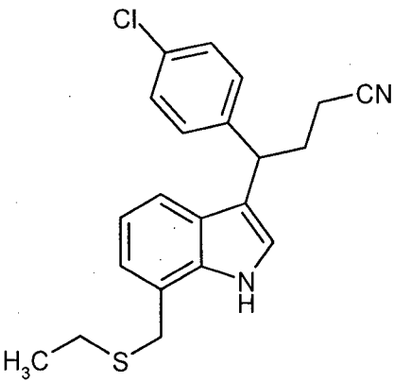
Se añadieron 2,12 g (32,5 mmol) de cianuro potásico a 6,90 g (16,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A en 345 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: gradiente de tolueno/acetato de etilo). Se obtuvieron 5,05 g (87 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,20-4,26 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,31 min; EM (IEpos): m/z = 355 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(etilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



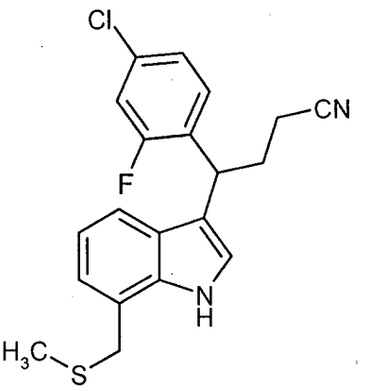
Se añadieron 152 mg (2,33 mmol) de cianuro potásico a 510 mg (1,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 53A en 7 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y, después de enfriar se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %). Se obtuvieron 222 mg (52 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,15 (t, 3H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 5H), 3,96 (s, 2H), 4,20-4,26 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,48 min; EM (IEpos): m/z = 369 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se añadieron 572 mg (8,78 mmol) de cianuro potásico a 1,94 g (4,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 54A en 26 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y después se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 1,30 g (79 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,45-2,51 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,51-4,57 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,36-7,43 (m, 3H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,70 min; EM (IEpos): m/z = 373 $[M+H]^+$.

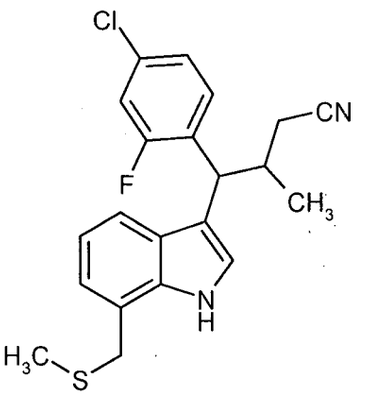
Enantiómero 38-1:

Se añadieron 554 mg (8,51 mmol) de cianuro potásico a 1,88 g (4,25 mmol) de enantiómero 54A-1 en 95 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %). Se

obtuvieron 727 mg (46 % del teórico) del enantiómero correspondiente del compuesto del título.

Ejemplo 39

4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-metil-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se añadieron 16,2 mg (0,25 mmol) de cianuro potásico a 70 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 55A en 3 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %). Se obtuvieron 33,4 mg (69 % del teórico) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,97 (d, 1,8H), 1,09 (d, 1,2H), 1,93-1,95 (m, 3H), 2,31 (dd, 0,4H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,65 (dd, 0,6H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 2H), 4,25-4,33 (m, 1H), 6,89-6,97 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 1,4H), 7,50-7,63 (m, 1,6H), 11,0 (s, 0,4H),

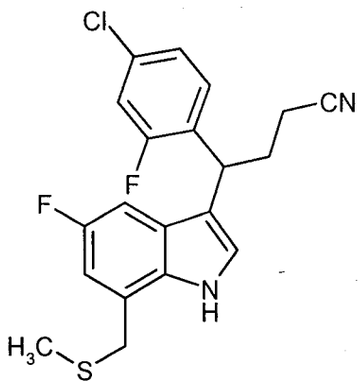
11,0 (s, 0,6H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,46 und 2,51 min; EM (IEpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.

$[\alpha]_D^{20}$ = + 48,0°, c = 0,196, cloroformo

Ejemplo 40

4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se añadieron 190 mg (2,91 mmol) de cianuro potásico y 8,9 mg (0,07 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 670 mg (1,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 56A en 40 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 522 mg (92 % del teórico) del compuesto del título.

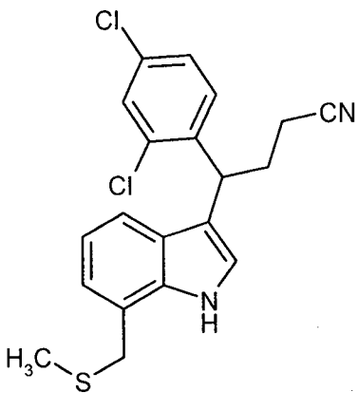
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,44-4,50 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,22

(dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,76 min; EM (IEpos): m/z = 391 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

4-(2,4-Diclorofenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



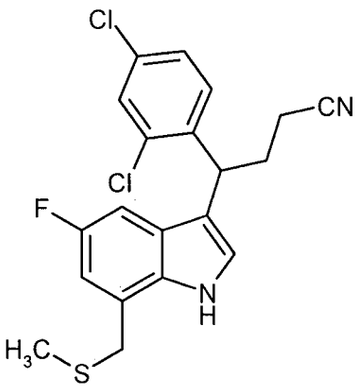
Se añadieron 563 mg (8,64 mmol) de cianuro potásico a 1,98 g (4,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A en 26 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y después se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 1,42 g (84 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 1H), 2,41-2,58 (m, 3H), 3,88-3,96 (m, 2H), 4,67-4,76 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,51 min; EM (IEpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

4-(2,4-Diclorofenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



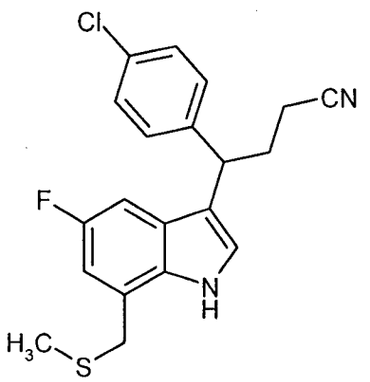
Se disolvieron 1,36 g (2,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 58A y 372 mg (5,71 mmol) de cianuro potásico en 65 ml de DMSO y se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 790 mg (68 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 3H), 3,88-3,96 (m, 2H), 4,66 (t, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,87 min; EM (IEpos): m/z = 407 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

4-(4-Clorofenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se disolvieron 445 mg (1,01 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A y 131 mg (2,01 mmol) de cianuro potásico en 23 ml de DMF y se agitó a 80°C durante tres días. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 102 mg (27 % del teórico) del compuesto del título. También se obtuvieron 180 mg (0,47 mmol) de 3-[3-cloro-1-(4-clorofenil)propil]-5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,59 min; EM (IEpos): m/z = 382 $[M+H]^+$.

Se disolvieron 180 mg (0,47 mmol) de 3-[3-cloro-1-(4-clorofenil)propil]-5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol y 61,3 mg (0,94 mmol) de cianuro potásico en 11 ml de DMSO y se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de

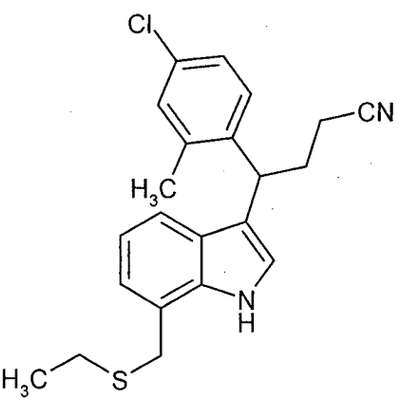
acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando otros 140 mg (80 % del teórico) del compuesto del título y así un rendimiento total del compuesto del título de 242 mg (64 % del teórico).

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,36-2,49 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,19 (t, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,31-7,41 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,42 min; EM (IEpos): m/z = 373 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

4-(4-Cloro-2-metilfenil)-4-{7-[(etilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se añadieron 86,4 mg (1,33 mmol) de cianuro potásico a 300 mg (0,66 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A en 4 ml de DMF. La agitación a 80°C durante 2 h estuvo seguida por la adición de agua, extracción con acetato de etilo, lavado de las fases orgánicas reunidas con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, secado sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 207 mg (81 % del teórico) del compuesto del título.

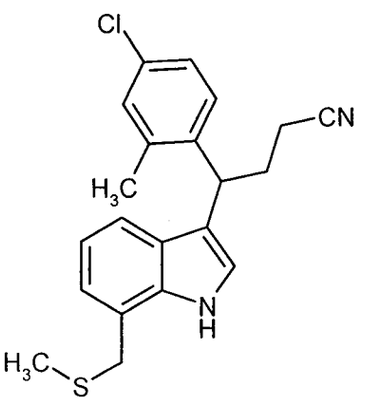
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,16 (t, 3H), 2,14-2,27 (m, 1H), 2,39 (c,

2H), 2,42 (s, 3H), 2,43-2,52 (m, 3H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,44 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,20-7,29 (m, 4H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,52 min; EM (IEpos): m/z = 383 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45

4-(4-Cloro-2-metilfenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



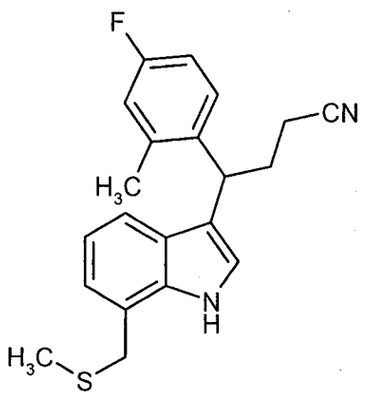
Se añadieron 419 mg (6,44 mmol) de cianuro potásico a 1,41 g (3,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A en 20 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y después se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 987 mg (83 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,14-2,27 (m, 1H), 2,36-2,52 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,88-3,96 (m, 2H), 4,44 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,21-7,29 (m, 4H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,45 min; EM (IEpos): m/z = 369 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46

4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



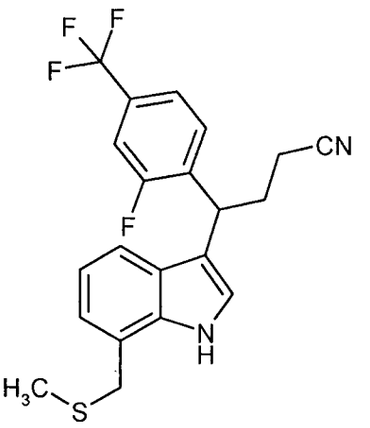
Se añadieron 90,8 mg (1,40 mmol) de cianuro potásico a 294 mg (0,70 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A en 15 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 188 mg (77 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,36-2,48 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,88-3,96 (m, 2H), 4,41-4,46 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,89-6,96 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H), 7,22-7,30 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,40 min; EM (IEpos): m/z = 353 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



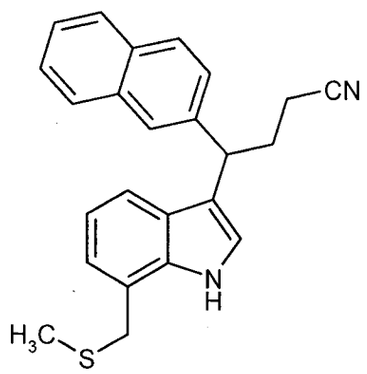
Se añadieron 726 mg (11,1 mmol) de cianuro potásico a 2,65 g (5,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A en 128 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,46 g del compuesto del título con una pureza del 85 % (55 % del teórico).

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,61-4,67 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,45 min; EM (IEpos): m/z = 407 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

4-{7-[(Metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-(naftalen-2-il)butanonitrilo



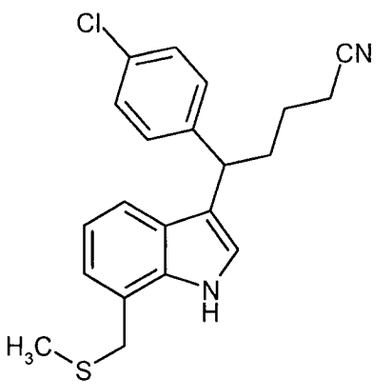
Se añadieron 97,5 mg (1,50 mmol) de cianuro potásico a 329 mg (0,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 64A en 15 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 181 mg (65 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,92 (s, 3H), 2,39-2,59 (m, 4H), 3,87-3,95 (m, 2H), 4,37-4,42 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,39 min; EM (IEpos): m/z = 371 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

5-(4-Clorofenil)-5-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}pentanonitrilo



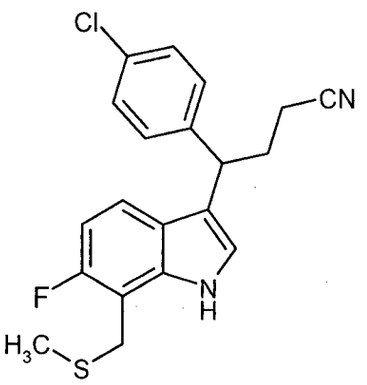
Se añadieron 91,9 mg (1,41 mmol) de cianuro potásico a 309 mg (0,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A en 5 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y después se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %). Se eliminó el DMF recogiendo el producto bruto en diclorometano, lavando con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, secando sobre sulfato de magnesio, filtrando y concentrando. Se obtuvieron 134 mg (52 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,41-1,63 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,50-2,56 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,20 (t, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,26-7,33 (m, 4H), 7,34-7,38 (m, 2H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,78 min; EM (IEpos): m/z = 369 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

4-(4-Clorofenil)-4-{6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



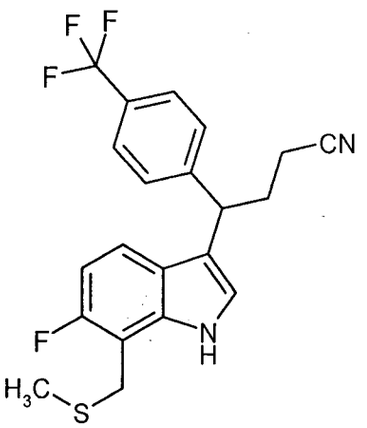
Se añadieron 0,46 g (7,01 mmol) de cianuro potásico a 1,55 g (3,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 66A en 32 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, el sólido se separó por filtración y se eliminaron los disolventes. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvo 1,00 g (77 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,98 (s, 3H), 2,21-2,49 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 4,19-4,25 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H), 11,19 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,03 min; EM (IEneg): m/z = 371 $[M-H]^-$.

Ejemplo 51

4-{6-Fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo



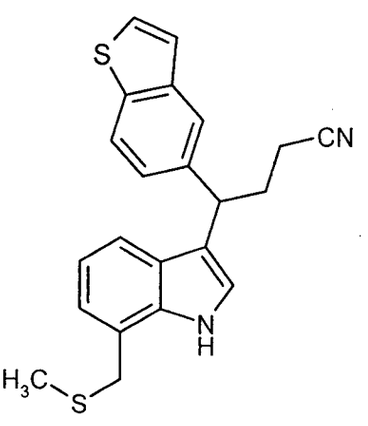
El compuesto del título se preparó partiendo de 2,20 g (4,62 mmol) del compuesto del Ejemplo 67A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 50. Se obtuvieron 1,66 g (88 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,98 (s, 3H), 2,28-2,48 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 11,23 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,06 min; EM (IEneg): m/z = 405 $[M–H]^-$.

Ejemplo 52

4-(1-Benzotiofen-5-il)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



El compuesto del título se preparó partiendo de 768 mg (1,72 mmol) del

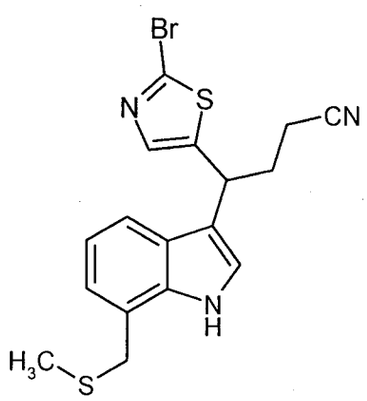
compuesto del Ejemplo 68A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 50. Se obtuvieron 494 mg (76 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,93 (s, 3H), 2,32-2,56 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 4,34 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,28-7,44 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 11,02 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,97 min; EM (IEneg): m/z = 375 $[M–H]^-$.

Ejemplo 53

4-(2-Bromo-1,3-tiazol-5-il)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se añadieron 14 mg (0,21 mmol) de cianuro potásico a 50 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 69A en 1 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80°C durante 5 h, se añadió agua a la solución de reacción y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, el sólido se separó por filtración y se eliminaron los disolventes. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 38 mg (89 % del teórico) del compuesto deseado.

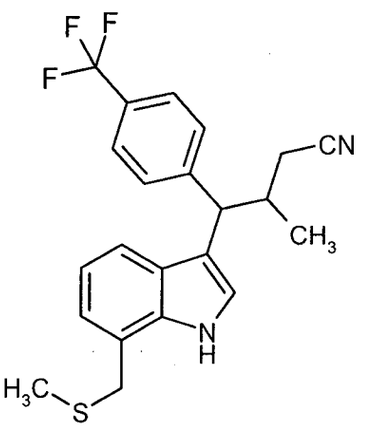
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 2,32-2,53 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,68 (s, 1H),

11,15 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,40 min; EM (IEpos): m/z = 406 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

3-Metil-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo



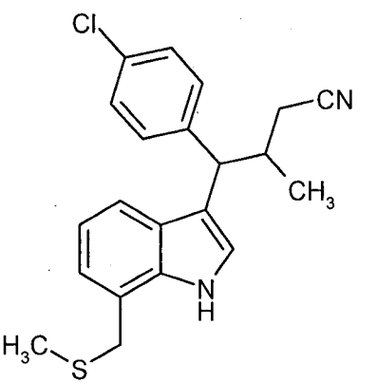
El compuesto del título se preparó partiendo de 620 mg (1,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 70A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 53 pero con dimetulsulfóxido como disolvente. Se obtuvieron 492 mg (93 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,91-1,13 (m, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,17-2,70 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 4,06-4,12 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 2H), 7,44-7,70 (m, 6H), 11,04-11,11 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,68 min; EM (IEpos): m/z = 403 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55

4-(4-Clorofenil)-3-metil-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



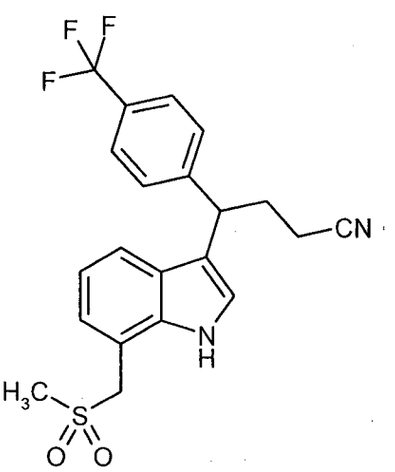
El compuesto del título se preparó partiendo de 215 mg (0,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 71A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 53, pero con dimetilsulfóxido como disolvente. Se obtuvieron 177 mg (98 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,91-1,11 (m, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,16-2,69 (m, 2H), 2,79-2,91 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,95-4,01 (m, 1H), 6,86-6,95 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 4H), 11,00-11,07 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,44 / 1,46 min; EM (IEneg): m/z = 367 $[M–H]^-$.

Ejemplo 56

4-{7-[(Metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo



Se introdujeron 100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 35 en 20 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 159 mg (0,64 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 51 mg (47 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,29-2,48 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 4,36 (t, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,40 min; EM (IEpos): m/z = 421 $[M+H]^+$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 6:4; caudal: 20 ml/min; temperatura: 22°C; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %):

Enantiómero 56-1:

Tr = 6,86 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 6:4; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: 23°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 7,1 mg

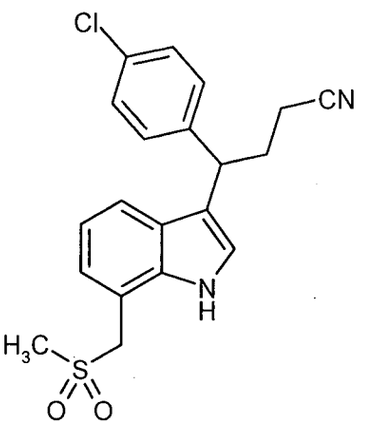
Enantiómero 56-2:

Tr = 7,71 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 6:4; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: 22°C; Detección UV: 230 nm].

Rendimiento: 9,6 mg

Ejemplo 57

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 3,00 g (8,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 36 en 600 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 2,08 g (8,45 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 20 ml de metanol, la mezcla se extrajo con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 205 mg (6 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25-2,35 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,22-4,28 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,21 min; EM (IEpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente:

isohexano/isopropanol 3:7; caudal: 25 ml/min; temperatura: 26°C; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %):

Enantiómero 57-1:

Tr = 6,93 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 50 mg

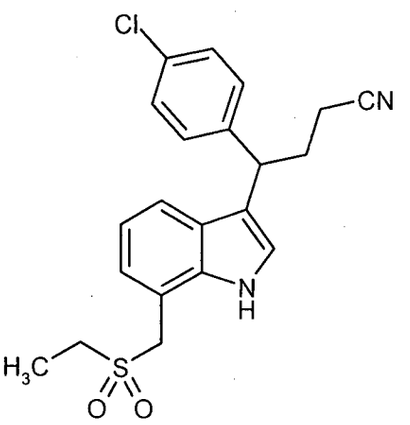
Enantiómero 57-2:

Tr = 7,82 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 54 mg

Ejemplo 58

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(etilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 83,0 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 37 en 13 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 111 mg (0,45 mmol) de ácido meta-

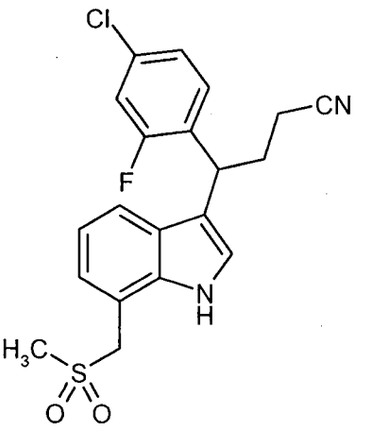
cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 43,5 mg (48 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,19 (t, 3H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,36-2,48 (m, 3H), 3,02 (c, 2H), 4,22-4,28 (m, 1H), 4,66-4,75 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,03 min; EM (IEpos): m/z = 401 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59

4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 660 mg (1,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 38 en 99 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 873 mg (3,54 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 20 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la

fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 620 mg (87 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25-2,39 (m, 1H), 2,45-2,51 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,36-7,43 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,31 min; EM (IEpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.

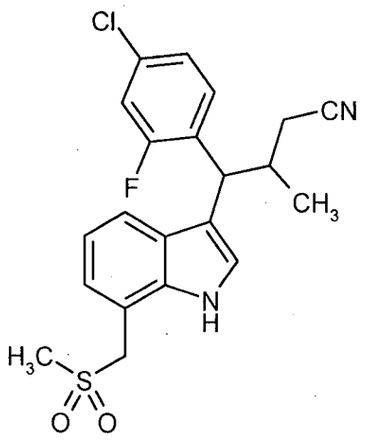
Enantiómero 59-1:

Se introdujeron 600 mg (1,61 mmol) de enantiómero 38-1 en 20 ml de diclorometano a 0°C, 813 mg (3,30 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza se añadieron y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 450 mg (69 % del teórico) del enantiómero correspondiente del compuesto del título.

$[\alpha]_D^{20}$ = + 45,9°, c = 0,505, cloroformo

Ejemplo 60

4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-metil-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 30,0 mg (0,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 39 en 2 ml de diclorometano a TA, se añadieron 39,2 mg (0,16 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió 1 ml de metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 9 mg (28 % del teórico) del diastereómero 60-1 y 16,1 mg (50 % del teórico) del diastereómero 60-2 del compuesto del título.

Diastereómero 60-1:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,08 (d, 3H), 2,32 (dd, 1H), 2,48-2,55 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,02 min; EM (IEpos): m/z = 419 $[M+H]^+$.

Diastereómero 60-2:

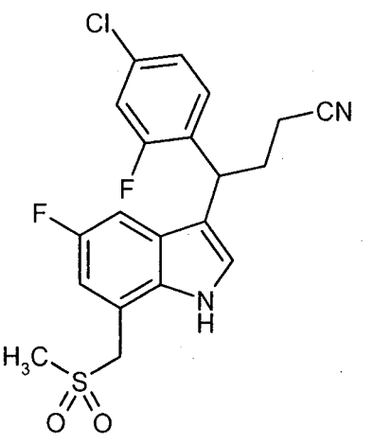
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,97 (d, 3H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,84-2,95 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,01 (t, 1H),

7,13 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,50-7,60 (m, 3H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,10 min; EM (IEpos): m/z = 419 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61

4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



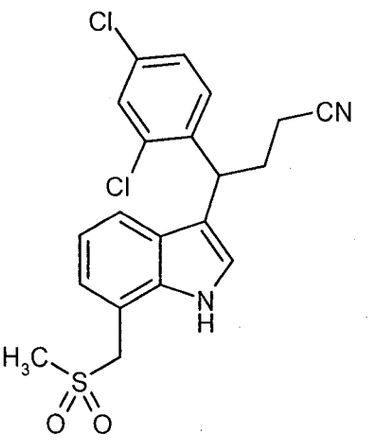
Se introdujeron 80,0 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 40 en 5 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 103 mg (0,42 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 46 mg (53 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,26-2,38 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 4,45-4,51 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,01 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 11,3 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,38 min; EM (IEpos): m/z = 423 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62

4-(2,4-Diclorofenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 200 mg (0,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 41 en 30 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 253 mg (1,03 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 136 mg (63 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,20-2,32 (m, 1H), 2,41-2,56 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 4,68-4,77 (m, 3H), 6,98 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,28 min; EM (IEpos): m/z = 421 $[M+H]^+$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 7:3; caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %):

Enantiómero 62-1:

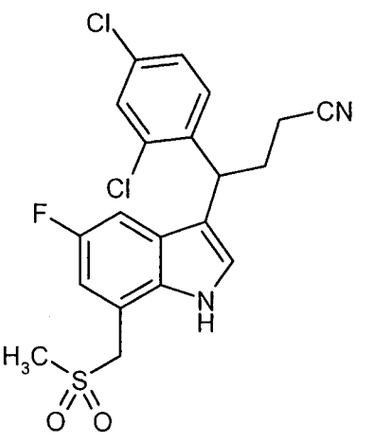
Tr = 18,55 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 4:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm];

Enantiómero 62-2:

Tr = 20,07 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 4:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm].

Ejemplo 63

4-(2,4-Diclorofenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 590 mg (1,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 42 en 85 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 714 mg (2,90 mmol) de ácido meta-

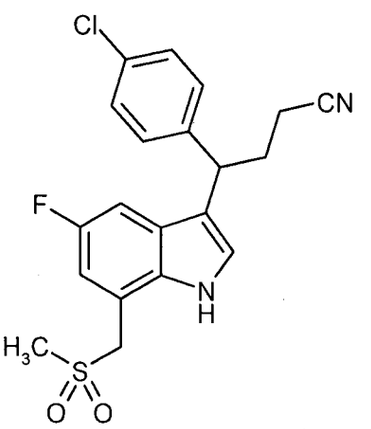
cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 520 mg (82 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,22-2,35 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,67 (t, 1H), 4,71-4,80 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 11,3 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,48 min; EM (IEpos): m/z = 439 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

4-(4-Clorofenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 140 mg (0,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 43 en 22 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 185 mg (0,75 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 122 mg (80 % del teórico) del compuesto del título.

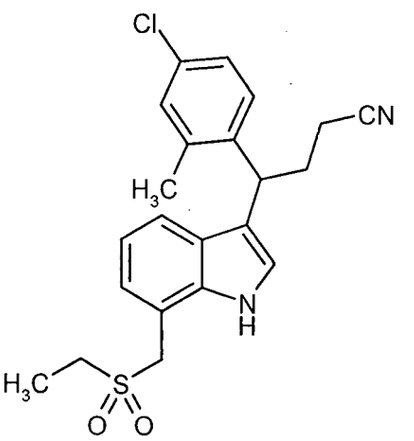
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,24-2,35 (m, 1H), 2,36-2,49 (m, 3H),

2,90 (s, 3H), 4,21 (t, 1H), 4,69-4,78 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,31-7,42 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 11,3 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,34 min; EM (IEpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

4-(4-Cloro-2-metilfenil)-4-{7-[(etilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



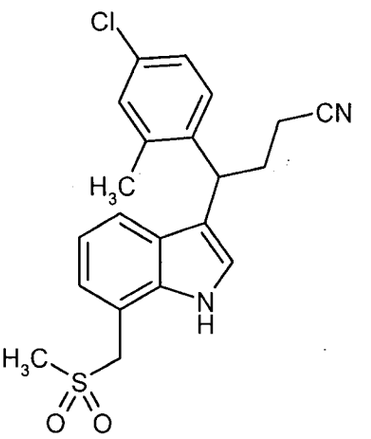
Se introdujeron 73,0 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 44 en 11 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 94,0 mg (0,38 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 38,0 mg (48 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,19 (t, 3H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,02 (c, 2H), 4,45 (t, 1H), 4,67-4,76 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,12 min; EM (IEpos): m/z = 415 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

4-(4-Cloro-2-metilfenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 200 mg (0,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 45 en 30 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 267 mg (1,08 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano, se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 87 mg (40 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,15-2,28 (m, 1H), 2,39-2,54 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 4,45 (t, 1H), 4,68-4,77 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,26 min; EM (IEpos): m/z = 401 $[M+H]^+$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 4:1; caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %):

Enantiómero 66-1:

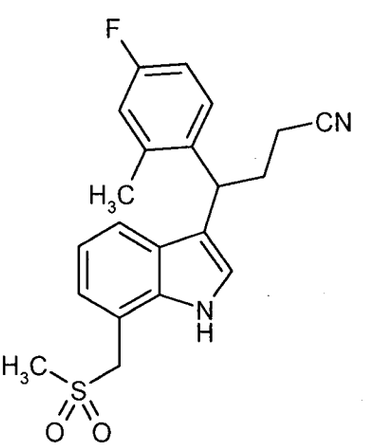
Tr = 6,92 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 3:2; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm];

Enantiómero 66-2:

Tr = 7,52 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 3:2; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm].

Ejemplo 67

4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 46 en 10 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 69,9 mg (0,28 mmol) de ácido meta-

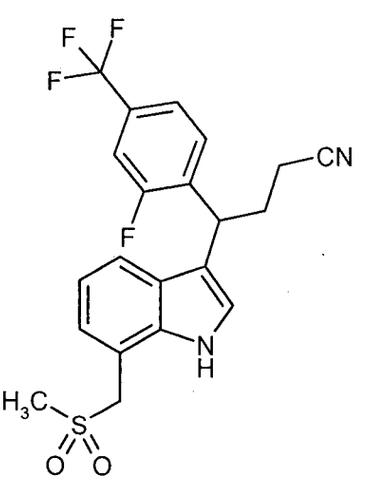
cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 4 h y después a reflujo durante 15 minutos. Se añadieron 2 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 24,6 mg (45 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,16-2,28 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 4,42-4,48 (m, 1H), 4,67-4,76 (m, 2H), 6,90-6,99 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,24 min; EM (IEpos): m/z = 385 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



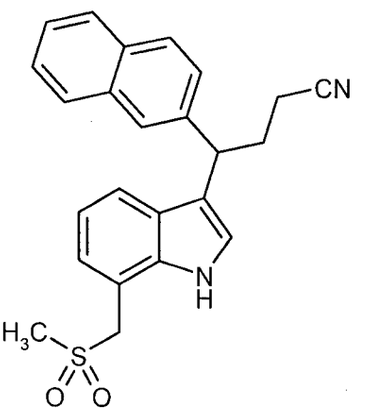
Se introdujeron 100 mg del compuesto del Ejemplo 47 con una pureza del 85 % (0,21 mmol) en 14 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 118 mg (0,48 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 65 mg (71 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,32-2,42 (m, 1H), 2,45-2,60 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 4,62-4,68 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,26 min; EM (IEpos): m/z = 439 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69

4-{7-[(Metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-(naftalen-2-il)butanonitrilo



Se introdujeron 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 48 en 10 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 66,5 mg (0,27 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 4 h y después a reflujo durante 15 minutos. Se añadieron 2 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y solución acuosa

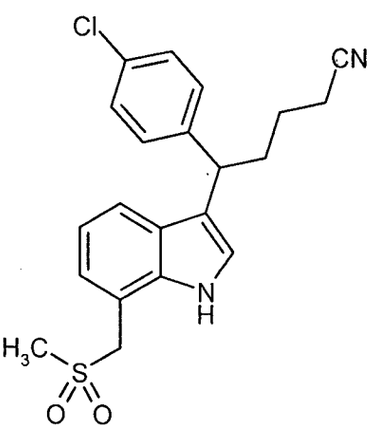
saturada de bicarbonato sódico, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 30 mg (55 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,40-2,60 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 4,38-4,44 (m, 1H), 4,67-4,75 (m, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,42-7,54 (m, 5H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,34 min; EM (IEpos): m/z = 403 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70

5-(4-Clorofenil)-5-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}pentanonitrilo



Se introdujeron 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 49 en 9 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 66,8 mg (0,27 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche y después a reflujo durante 15 minutos. Se añadieron 2 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y solución

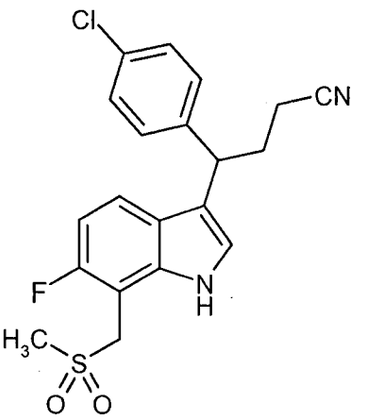
acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 30 mg (55 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,41-1,63 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 4,22 (t, 1H), 4,67-4,76 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,36 min; EM (IEpos): m/z = 401 $[M+H]^+$.

Ejemplo 71

4-(4-Clorofenil)-4-{6-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 0,66 g (1,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 50 en 120 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 1,09 g (4,43 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadieron 2 ml de metanol, y la mezcla se extrajo con agua y solución acuosa

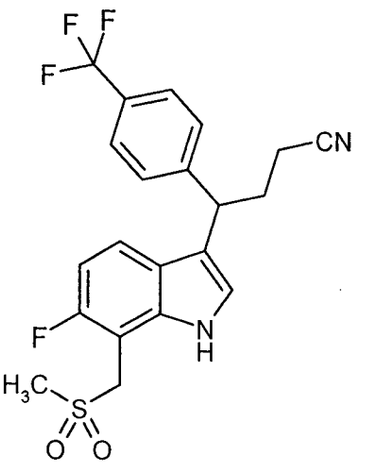
saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las fases, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron y se eliminaron los disolventes del residuo a vacío. El producto bruto se purificó inicialmente por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y después por cromatografía ultrarrápida del producto resultante, ligeramente impuro, sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 3/2). Se obtuvieron 317 mg (44 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,21-2,49 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 4,21-4,28 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,86 (dd, 1H), 7,31-42 (m, 5H), 7,41 (m, 1H), 11,24 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,52 min; EM (IEneg): m/z = 422 $[M–H]^-$.

Ejemplo 72

4-{6-Fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo



Se introdujeron 0,95 g (2,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 51 en 160 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 1,45 g (5,88 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se

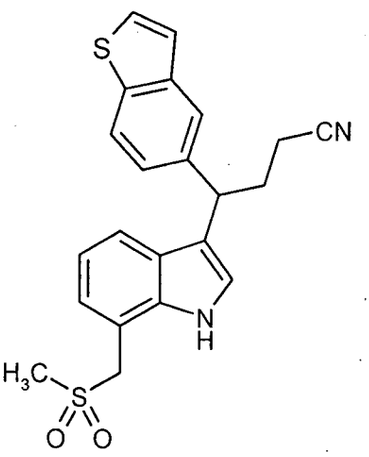
añadieron 2 ml de metanol, y la mezcla se extrajo con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se separaron las fases y se eliminaron los disolventes de la fase orgánica a vacío. El producto bruto se purificó inicialmente por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y después por cromatografía ultrarrápida del producto resultante, ligeramente impuro, sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1/1). Se obtuvieron 483 mg (47 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,29-2,48 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 4,36 (t, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,87 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 11,29 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,58 min; EM (IEpos): m/z = 439 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

4-(1-Benzotiofen-5-il)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



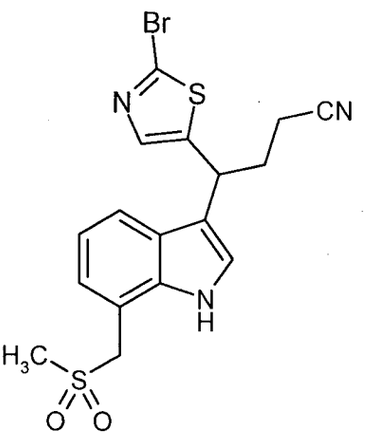
El compuesto del título se preparó partiendo de 284 mg (0,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 52 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 72. Se obtuvieron 409 mg (54 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,23-2,52 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 4,36 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,92 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 11,11 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,46 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 409 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74

4-(2-Bromo-1,3-tiazol-5-il)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



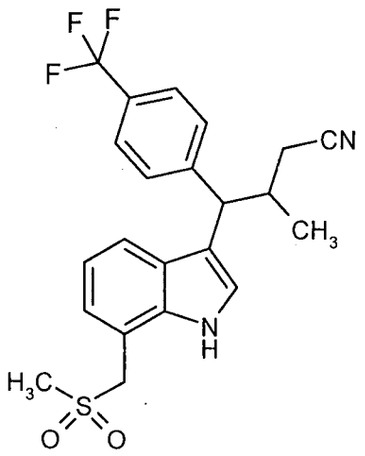
Se introdujeron 125 mg (0,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 53 en 15 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 152 mg (0,62 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó inicialmente por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y después por cromatografía ultrarrápida del producto resultante, ligeramente impuro, sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1/1). Se obtuvieron 119 mg (85 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,31-2,53 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 4,62 (t, 1H), 4,74 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,61 min; EM (IEneg): m/z = 436 $[MH]^-$.

Ejemplo 75

3-Metil-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo



Se introdujeron 335 mg (0,83 mmol) del compuesto del Ejemplo 54 en 40 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 410 mg (1,67 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en un poco de acetonitrilo. Se separó por filtración el sólido que contenía producto y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/ agua). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se recogieron en diclorometano y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico. El secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico, separación por filtración del sólido y eliminación del disolvente proporcionó 336 mg (93 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

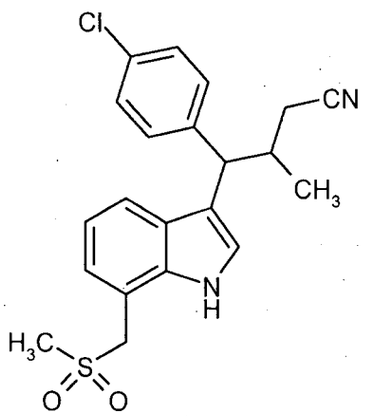
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,91-1,13 (m, 3H), 2,18-2,69 (m, 2H),

2,87 (s, 2H), 2,87-2,96 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,57-7,70 (m, 6H), 11,14-11,20 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,26 / 1,29 min; EM (IEpos): m/z = 435 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76

4-(4-Clorofenil)-3-metil-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



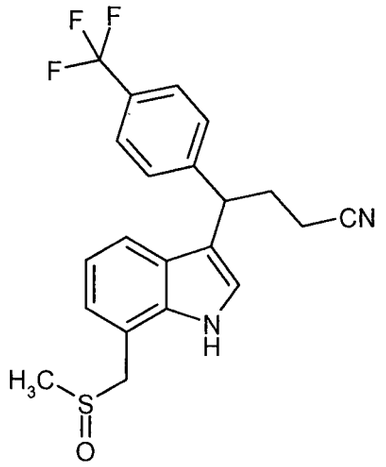
El compuesto del título se preparó partiendo de 160 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 55 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 74. Se obtuvieron 160 mg (92 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,91-1,11 (m, 3H), 2,17-2,68 (m, 2H), 2,79-2,90 (m, 4H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,53-7,61 (m, 2H), 11,10-11,16 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,33 / 2,40 min; EM (IEneg): m/z = 399 $[M-H]^-$.

Ejemplo 77

4-{7-[(Metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo



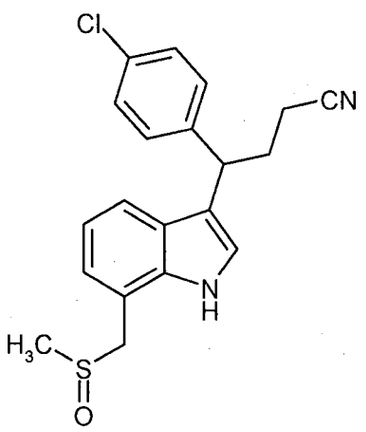
Se introdujeron 25 mg (64 µmol) del compuesto del Ejemplo 35 en 5 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 16 mg (64 µmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua con adición a ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 24 mg (92 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,30-2,40 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,48-2,52 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 4,19-4,25 (m, 1H), 4,32-4,39 (m, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,18 min; EM (IEpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1H-indol-3-il}butanonitrilo



El compuesto del título se preparó partiendo de 85,0 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 36 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 77. La purificación por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo-agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó 86 mg (97 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25-2,35 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 2H), 4,34 (dd, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,20 min; EM (IEpos): m/z = 371 $[M+H]^+$.

Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30°C; Detección UV: 220 nm]:

Diastereómero 78-1:

Tr = 14,17 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: 30°C;

Detección UV: 220 nm];

Diastereómero 78-2:

Tr = 15,40 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: 30°C; Detección UV: 220 nm];

Diastereómero 78-3:

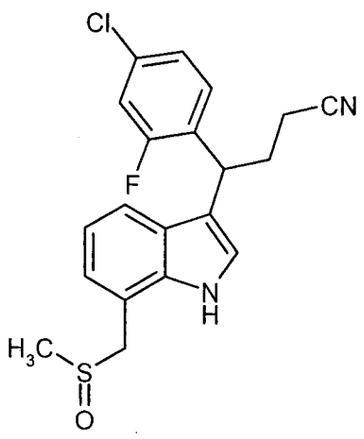
Tr = 16,85 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: 30°C; Detección UV: 220 nm];

Diastereómero 78-4:

Tr = 20,10 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: 30°C; Detección UV: 220 nm].

Ejemplo 79

4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 200 mg (0,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 38 en 30 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 132 mg (0,54 mmol) de ácido meta-

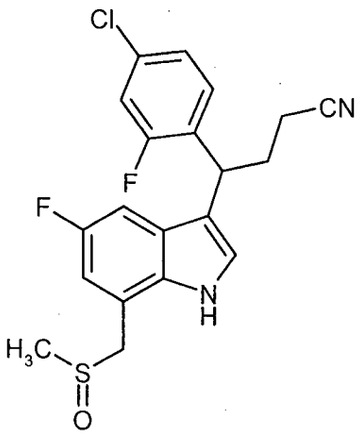
cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano, se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 107 mg (51 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25-2,37 (m, 1H), 2,45-2,51 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,32-4,39 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,17 min; EM (IEpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80

4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 80,0 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 40 en 5 ml de

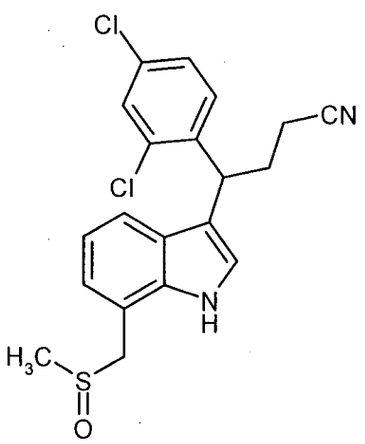
diclorometano a 0°C, se añadieron 53,0 mg (0,22 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 58,8 mg (71 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25-2,39 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 3H), 2,52-2,54 (m, 3H), 4,19-4,25 (m, 1H), 4,34-4,40 (m, 1H), 4,45-4,51 (m, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 11,3 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,20 min; EM (IEpos): m/z = 407 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81

4-(2,4-Diclorofenil)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 200 mg (0,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 41 en 30 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 127 mg (0,51 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la

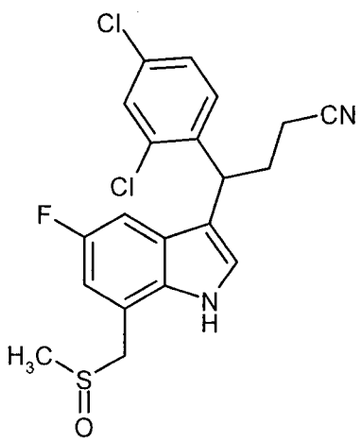
noche. Se añadieron 2 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano, se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 99 mg (48 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,20-2,32 (m, 1H), 2,41-2,58 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,32-4,39 (m, 1H), 4,69-4,76 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,24 min; EM (IEpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82

4-(2,4-Diclorofenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 42 en 14 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 60,5 mg (0,25 mmol) de ácido meta-

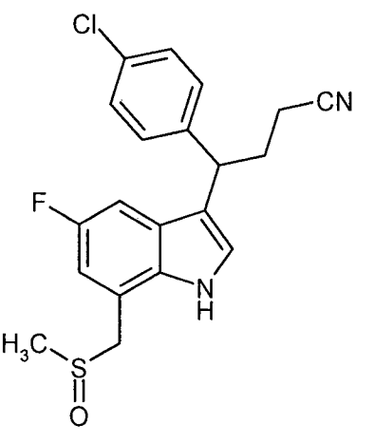
cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 80 mg (76 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,21-2,34 (m, 1H), 2,42-2,55 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,34-4,40 (m, 1H), 4,66 (t, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 11,3 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,35 min; EM (IEpos): m/z = 423 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83

4-(4-Clorofenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 64,0 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 43 en 10 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 42,3 mg (0,17 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico

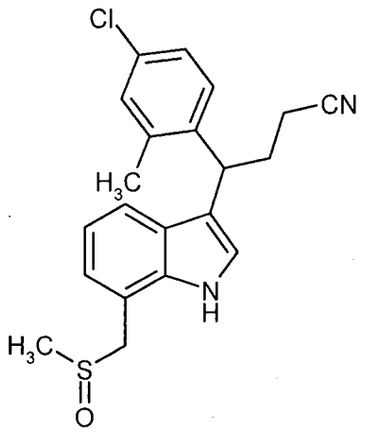
al 0,1 %) proporcionando 54 mg (79 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,24-2,34 (m, 1H), 2,36-2,49 (m, 3H), 2,52-2,53 (m, 3H), 4,18-4,25 (m, 2H), 4,32-4,39 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 11,3 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,22 min; EM (IEpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84

4-(4-Cloro-2-metilfenil)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



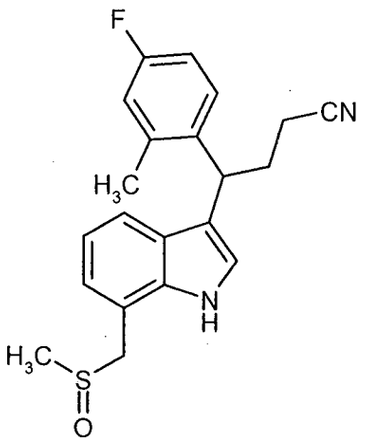
El compuesto del título se preparó partiendo de 200 mg (0,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 45 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 79. Se obtuvieron 146 mg (70 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,15-2,27 (m, 1H), 2,38-2,52 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 4,45 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,21 min; EM (IEpos): m/z = 385 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85

4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



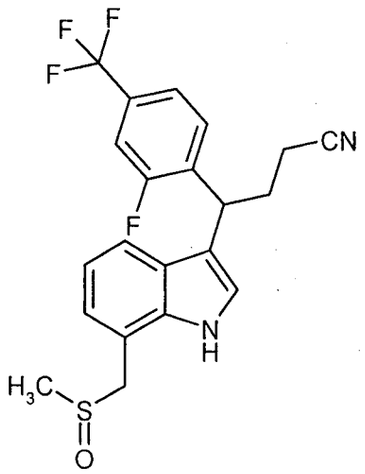
Se introdujeron 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 46 en 10 ml de diclorometano a TA, se añadieron 35,0 mg (0,14 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Se añadieron 2 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 24,6 mg (47 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,15-2,25 (m, 1H), 2,36-2,49 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 4,44 (t, 1H), 6,89-6,96 (m, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,23-7,35 (m, 3H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,76 min; EM (IEpos): m/z = 369 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



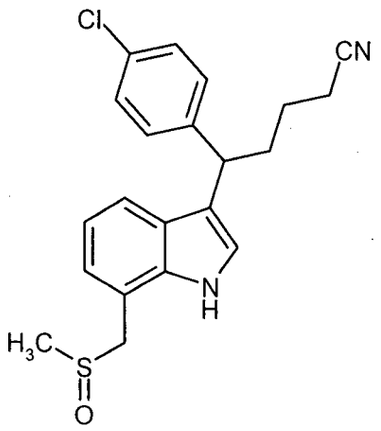
Se introdujeron 100 mg del compuesto del Ejemplo 47 con una pureza del 85 % (0,21 mmol) en 14 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 59,1 mg (0,24 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 62 mg (71 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,32-2,42 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,20-4,26 (m, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,62-4,67 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,21 min; EM (IEpos): m/z = 423 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87

5-(4-Clorofenil)-5-{7-[(metilsulfinil)metil]-1H-indol-3-il}pentanonitrilo



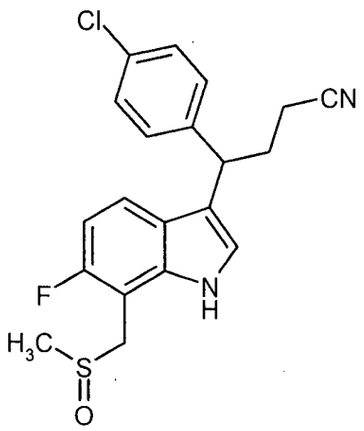
Se introdujeron 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 49 en 9 ml de diclorometano con refrigeración con hielo, se añadieron 33,4 mg (0,14 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 33 mg (63 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,41-1,63 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,31-4,37 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,17 min; EM (IEpos): m/z = 385 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88

4-(4-Clorofenil)-4-{6-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



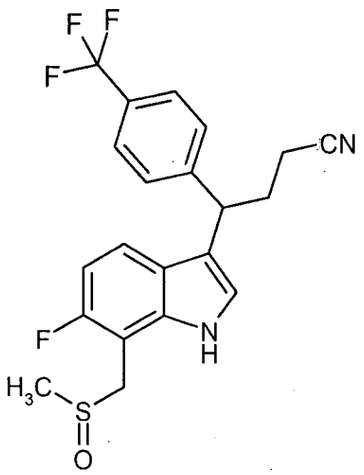
Se introdujeron 300 mg (0,80 mmol) del compuesto del Ejemplo 50 en 55 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 198 mg (0,80 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol, y la mezcla se extrajo con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se separaron las fases y se eliminaron los disolventes de la fase orgánica a vacío. El producto bruto se purificó inicialmente por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y después por cromatografía ultrarrápida del producto resultante, ligeramente impuro, sobre gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo). Se obtuvieron 197 mg (63 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,21-2,48 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 4,20-4,36 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,47 (s, 1H), 11,28 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,52 min; EM (IEpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 89

4-{6-Fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo



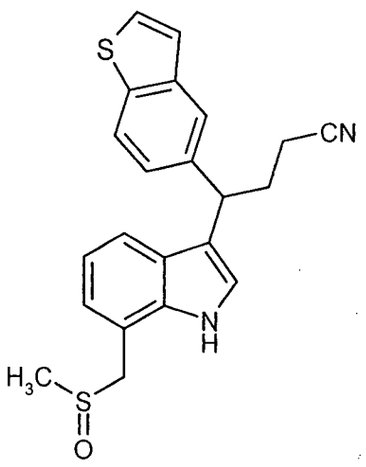
El compuesto del título se preparó partiendo de 557 mg (1,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 51 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 88. Se obtuvieron 412 mg (71 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,28-2,49 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 4,27-4,38 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 11,32 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,47 min; EM (IEpos): m/z = 423 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

4-(1-Benzotiofen-5-il)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



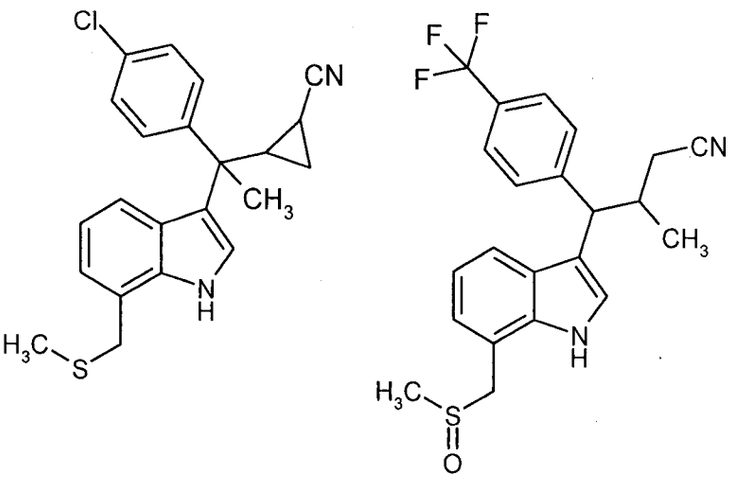
Se introdujeron 157 mg (0,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 52 en 28 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 102 mg (0,42 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y un poco de acetato de etilo y la mezcla se extrajo con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se separaron las fases y se eliminaron los disolventes de la fase orgánica a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y proporcionó 141 mg (86 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,31-2,53 (m, 7H), 4,19-4,26 (dd, 1H), 4,30-4,39 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H), 11,14 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,32 min; EM (IEpos): m/z = 393 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91

3-Metil-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo



Se introdujeron 150 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 54 en 20 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 92 mg (0,37 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 150 mg (96 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,91-1,13 (m, 3H), 2,18-2,70 (m, 5H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,18-4,38 (m, 2H), 6,93-7,03 (m, 2H), 7,53-7,69 (m, 6H), 11,16-11,23 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,21 / 1,24 min; EM (IEpos): m/z = 419 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

2-[1-(4-Clorofenil)-1-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}etil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]

Se introdujeron 150 mg (0,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 75A y 120 mg

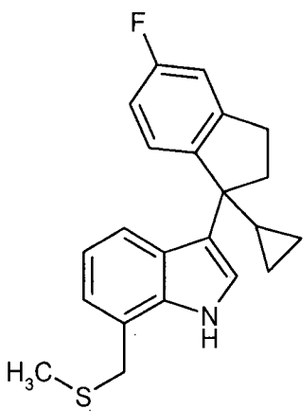
(0,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 4 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 157 mg (0,71 mmol) de cloruro de indio(III) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h y a reflujo durante 0,5 h. Después de enfriar, se añadieron 0,05 ml (0,68 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 min. Se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 117 mg (45 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 0,84 (ddd, 0,6H), 0,97 (ddd, 0,4H), 1,26-1,36 (m, 1H), 1,37-1,43 (m, 0,4H), 1,49-1,56 (m, 0,6H), 1,54 (s, 1,2H), 1,55 (s, 1,8H), 1,97 (s, 1,8H), 1,98 (s, 1,2H), 2,28-2,36 (m, 1H), 3,88-3,99 (m, 2H), 6,53 (d, 0,6H), 6,60 (d, 0,4H), 6,65-6,73 (m, 1H), 6,85-6,91 (m, 1H), 7,25-7,39 (m, 5H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,52 min; EM (IEneg): m/z = 379 $[M-H]^-$.

Ejemplo 93

3-(1-Ciclopropil-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



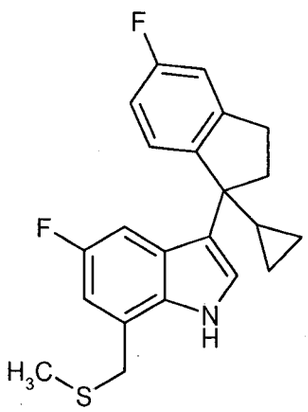
Se introdujeron 200 mg (0,78 mmol) del compuesto del Ejemplo 76A con una pureza del 75 % y 152 mg (0,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 3,8 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 0,07 ml (0,94 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. Se diluyó con diclorometano y se añadió a solución acuosa saturada de cloruro amónico, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 175 mg (64 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,26- –0,19 (m, 1H), –0,01-0,09 (m, 1H), 0,41-0,52 (m, 2H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,14 (ddd, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,87-3,04 (m, 2H), 3,87-3,97 (m, 2H), 6,67-6,74 (m, 3H), 6,79-6,90 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,63 min; EM (IEneg): m/z = 350 $[M–H]^-$.

Ejemplo 94

3-(1-Ciclopropil-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



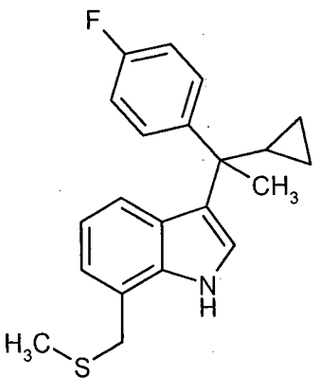
Se introdujeron 633 mg (2,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 76A con una pureza del 75 % y 530 mg (2,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 12 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 0,23 ml (2,96 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. Se diluyó con diclorometano y se añadió a solución acuosa saturada de cloruro amónico, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 570 mg (63 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,26- –0,19 (m, 1H), 0,00-0,06 (m, 1H), 0,41-0,52 (m, 2H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,42-2,54 (m, 1H), 2,88-3,01 (m, 2H), 3,88-3,97 (m, 2H), 6,30 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,76 min; EM (IEneg): m/z = 368 $[M–H]^-$.

Ejemplo 95

3-[1-Ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



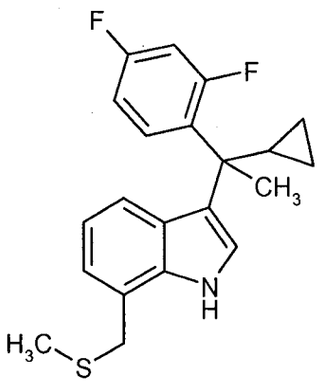
Se añadieron 559 mg (3,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 77A y 0,26 ml (3,39 mmol) de ácido trifluoroacético a 500 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 12 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionó 361 mg (38 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,04-0,13 (m, 1H), 0,15-0,26 (m, 1H), 0,36-0,55 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 3,87-3,98 (m, 2H), 6,56-6,68 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,04 (t, 2H), 7,27-7,37 (m, 3H), 10,93 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,68 min; EM (IEneg): m/z = 338 $[M–H]^-$.

Ejemplo 96

3-[1-Ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)etil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



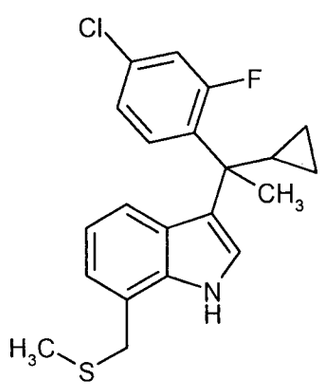
El compuesto del título se preparó partiendo de 500 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 y 615 mg (3,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 78A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 95. Se obtuvieron 227 mg (94 % de pureza, 21 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,12-0,19 (m, 2H), 0,44-0,53 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,64 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,75-7,84 (m, 1H), 10,91 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 5,31 min; EM (IEneg): m/z = 356 $[M–H]^-$.

Ejemplo 97

3-[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropiletil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



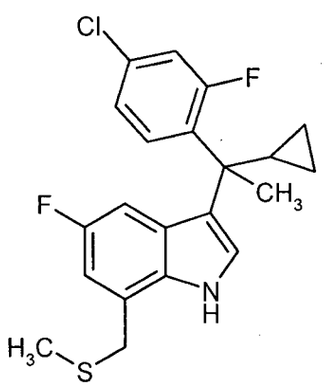
El compuesto del título se preparó partiendo de 3,00 g (16,92 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 y 4,00 g (18,62 mmol) del compuesto del Ejemplo 79A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 95. Como diferencia, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después se calentó hasta TA. Se obtuvieron 1,54 g (24 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,14-0,19 (m, 2H), 0,45-0,52 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,59-1,67 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,78 (t, 1H), 10,93 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,59 min; EM (IEneg): m/z = 374 $[M-H]^-$.

Ejemplo 98

3-[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropiletil]-5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 500 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 y 605 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 79A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 95. Como diferencia, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después se

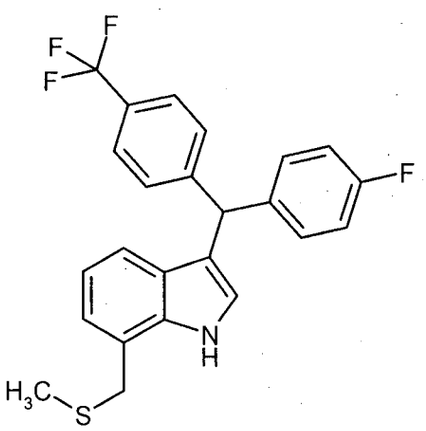
calentó hasta TA. Se obtuvieron 67 mg (7 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,09-0,20 (m, 2H), 0,44-0,54 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,17 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 11,08 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,48 min; EM (IEneg): m/z = 390 $[M–H]^-$.

Ejemplo 99

3-{(4-Fluorofenil)[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 503 mg (1,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 80A y 75 mg (0,34 mmol) de cloruro de indio(III) a 300 mg (1,69 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 en 15 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h, se añadieron otros 187 mg (0,85 mmol) de cloruro de indio(III), y la mezcla se agitó de nuevo durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y el sólido se separó por filtración. Se separaron las fases del filtrado y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionó 107 mg (15

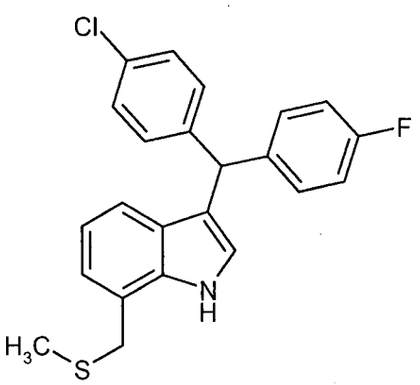
% del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 11,04 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,11 min; EM (IEpos): m/z = 430 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100

3-[(4-Clorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 2,94 g (12,41 mmol) del compuesto del Ejemplo 81A y 2,50 g (11,28 mmol) de cloruro de indio(III) a 2,00 g (11,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 en 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. Después de enfriar hasta TA, la solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y el sólido se separó por filtración. Se separaron las fases del filtrado y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionó 0,83 g (19 % del teórico) del compuesto del título.

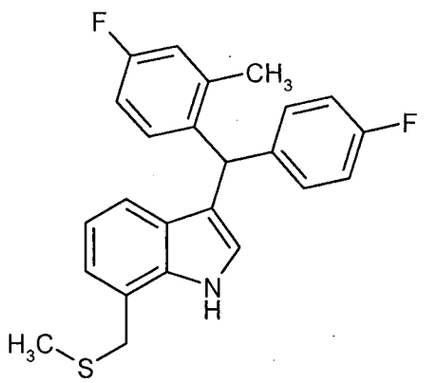
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,72 (s, 1H),

6,70 (s, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,33-7,38 (m, 2H), 11,00 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,65 min; EM (IEneg): m/z = 394 $[M-H]^-$.

Ejemplo 101

3-[(4-Fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



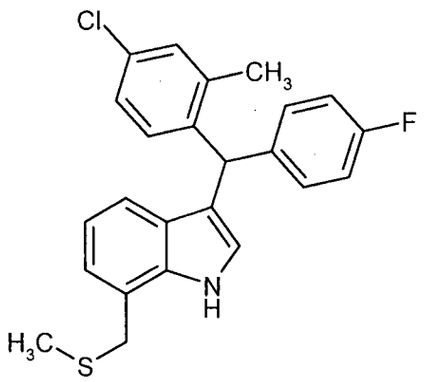
Se añadieron 509 mg (2,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 82A y 437 mg (1,97 mmol) de cloruro de indio(III) a 350 mg (1,97 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 en 15 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y el sólido se separó por filtración. Se separaron las fases del filtrado y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionó 174 mg (22 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,97 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,94 (d, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,80-6,93 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,09-7,22 (m, 4H), 10,96 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,06 min; EM (IEneg): m/z = 392 $[M-H]^-$.

Ejemplo 102

3-[(4-Cloro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



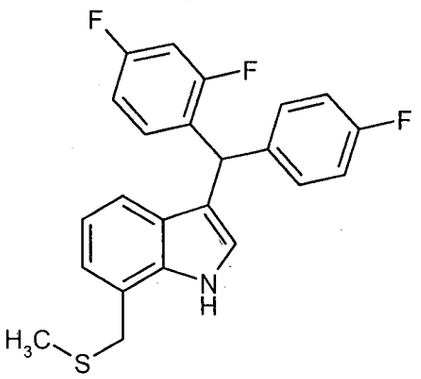
El compuesto del título se preparó partiendo de 380 mg (2,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 y 591 mg (2,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 83A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 101. Se obtuvieron 307 mg (35 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,97 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,94 (d, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,53-6,56 (m, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09-7,22 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 10,98 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,89 min; EM (IEneg): m/z = 408 $[M-H]^-$.

Ejemplo 103

3-[(2,4-Difluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



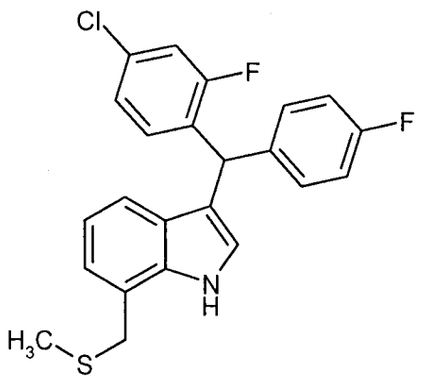
El compuesto del título se preparó partiendo de 350 mg (1,97 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 y 470 mg (1,97 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 101. Se obtuvieron 191 mg (24 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,94-7,17 (m, 6H), 7,19-7,28 (m, 3H), 11,04 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,00 min; EM (IEneg): m/z = 396 $[M–H]^-$.

Ejemplo 104

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 1,50 g (8,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 8 y 2,15 g (8,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A

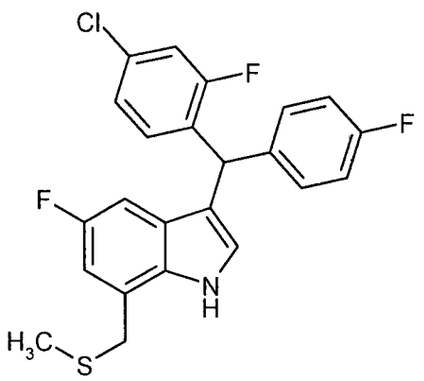
de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 101. Una diferencia fue, sin embargo, que la agitación fue a 80°C durante 3 h. Se obtuvieron 0,66 g (19 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 11,04 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,99 min; EM (IEneg): m/z = 412 $[M–H]^-$.

Ejemplo 105

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



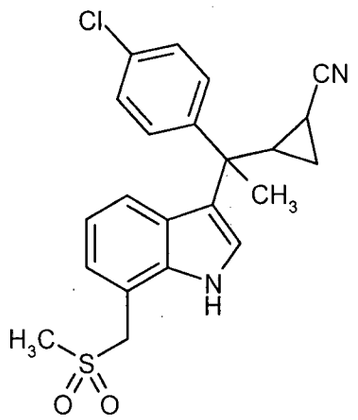
El compuesto del título se preparó partiendo de 500 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 9 y 652 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 101. Se obtuvieron 197 mg (18 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,97 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 11,19 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,85 min; EM (IEneg): m/z = 430 $[M–H]^-$.

Ejemplo 106

2-[1-(4-Clorofenil)-1-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}etil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se introdujeron 112 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 92 en 20 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 145 mg (0,59 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 62 mg (51 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

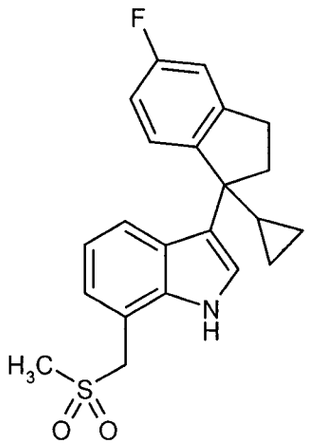
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 0,85 (ddd, 0,6H), 0,97 (ddd, 0,4H), 1,27-1,42 (m, 1,4H), 1,52-1,58 (m, 0,6H), 1,55 (s, 1,8H), 1,56 (s, 1,2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 4,68-4,78 (m, 2H), 6,65 (d, 0,6H), 6,71 (d, 0,4H), 6,75-6,83 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 0,8H), 7,30-7,37 (m, 3,2H), 7,45-7,48 (m, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,27 min; EM (IEneg): m/z = 411 $[M–H]^-$.

Ejemplo 107

3-(1-Ciclopropil-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-

indol



Se introdujeron 240 mg (0,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 93 en 40 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 354 mg (1,43 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 92 mg (35 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,27- –0,19 (m, 1H), 0,00-0,07 (m, 1H), 0,42-0,52 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 1H), 2,16 (ddd, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,87-3,07 (m, 2H), 4,68-4,77 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,77-6,86 (m, 3H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,41 min; EM (IEneg): m/z = 382 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 4:1; caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC

preparativa en fase no quiral (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %):

Enantiómero 107-1:

Tr = 4,63 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 3:2; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 28,7 mg

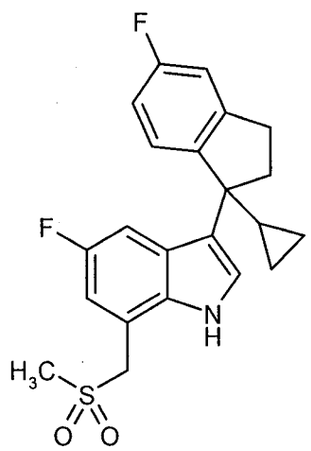
Enantiómero 107-2:

Tr = 4,95 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 3:2; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 25,0 mg

Ejemplo 108

3-(1-Ciclopropil-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se introdujeron 80,0 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 94 en 6 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 109 mg (0,44 mmol) de ácido meta-

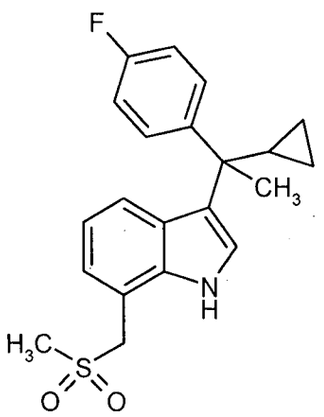
cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 36,1 mg (42 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,26- –0,19 (m, 1H), –0,01-0,06 (m, 1H), 0,42-0,53 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H), 4,71-4,80 (m, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,36 min; EM (IEneg): m/z = 400 $[M–H]^-$.

Ejemplo 109

3-[1-Ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se introdujeron 107 mg (0,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 95 en 21 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 155 mg (0,63 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de

acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 106 mg (91 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,04-0,25 (m, 2H), 0,36-0,56 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,52-1,63 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,66-6,79 (m, 2H), 6,98-7,10 (m, 3H), 7,23-7,35 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 11,02 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,81 min; EM (IEpos): m/z = 372 $[M+H]^+$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 7:3; caudal: 25 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

Enantiómero 109-1:

Tr = 4,42 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 25,8 mg

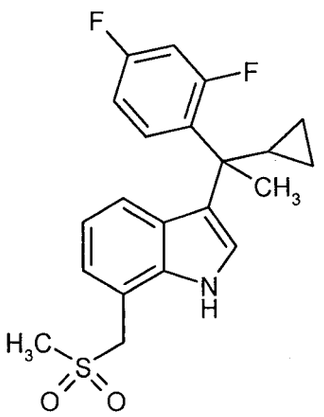
Enantiómero 109-2 :

Tr = 4,96 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 23,7 mg

Ejemplo 110

3-[1-Ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)etil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



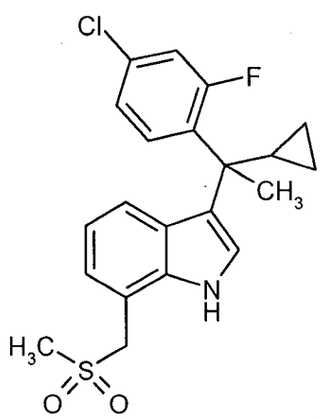
El compuesto del título se preparó partiendo de 91 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 96 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 109. Se obtuvieron 71 mg (72 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,12-0,21 (m, 2H), 0,44-0,53 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,60-1,68 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,92-7,04 (m, 2H), 7,12 (dt, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,75-7,84 (m, 1H), 11,01 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 5,31 min; EM (IEneg): m/z = 388 $[M–H]^-$.

Ejemplo 111

3-[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropiletil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se introdujeron 1,42 g (3,80 mmol) del compuesto del Ejemplo 97 en 260 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 1,87 g (7,60 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. 10 ml de metanol y se eliminaron los disolventes a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Los disolventes se eliminaron a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 1,23 g (80 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,13-0,21 (m, 2H), 0,45-0,53 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,59-1,68 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 11,03 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,99 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 406 $[M+H]^+$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 7:3; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

<u>Enantiómero 111-1:</u>

Tr = 5,42 min [columna: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 540,4 mg

<u>Enantiómero 111-2 :</u>

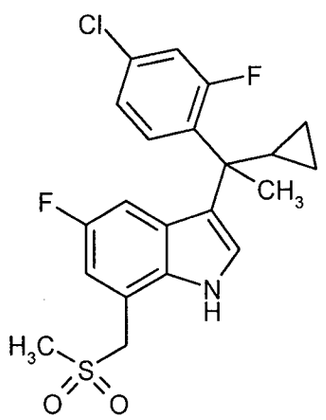
Tr = 5,90 min [columna: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente:

isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 534,7 mg

Ejemplo 112

3-[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropiletil]-5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



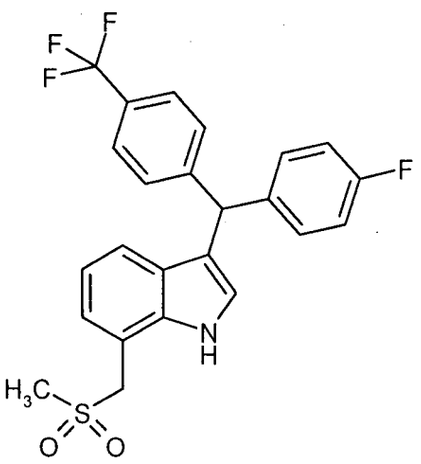
El compuesto del título se preparó partiendo de 58 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 98 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 111. Se obtuvieron 57 mg (86 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,10-0,20 (m, 2H), 0,45-0,55 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,58-1,67 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,31 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 11,18 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,00 min; EM (IEneg): m/z = 422 $[M–H]^-$.

Ejemplo 113

3-{(4-Fluorofenil)[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



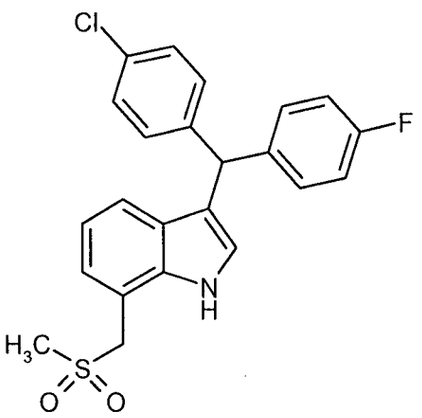
Se introdujeron 52 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 99 en 12 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 60 mg (0,24 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 38 mg (68 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,89 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,10-7,18 (m, 4H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 11,13 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,47 min; EM (IEpos): m/z = 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114

3-[(4-Clorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se introdujeron 0,83 g (2,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 100 en 150 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 1,03 g (4,19 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 0,70 g (78 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,89 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,09-7,16 (m, 4H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,34-7,38 (m, 2H), 11,09 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,39 min; EM (IEneg): m/z = 426 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 7:3; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

Enantiómero 114-1:

Tr = 12,89 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 7:3; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección

UV: 230 nm];

Rendimiento: 217,0 mg

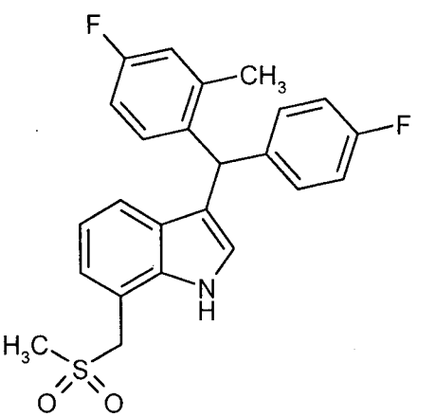
Enantiómero 114-2 :

Tr = 13,91 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 7:3; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 186,0 mg

Ejemplo 115

3-[(4-Fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se introdujeron 65 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 101 en 8 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 81 mg (0,33 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 63 mg (88 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,27 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,82-6,95 (m, 3H), 7,05 (dd, 1H), 7,09-7,22 (m, 6H), 11,05 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,37 min; EM (IEneg): m/z = 424 $[M-H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 6:4; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

Enantiómero 115-1:

Tr = 5,09 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 5:5; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 15 mg

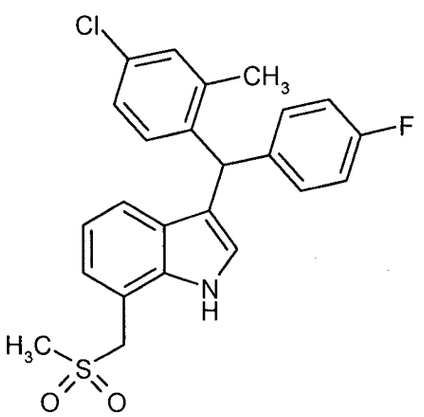
Enantiómero 115-2 :

Tr = 5,62 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 5:5; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 15 mg

Ejemplo 116

3-[(4-Cloro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se introdujeron 130 mg (0,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 102 en 15 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 156 mg (0,63 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 106 mg (76 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,26 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,10-7,22 (m, 7H), 7,28 (d, 1H), 11,07 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,50 min; EM (IEneg): m/z = 440 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 6:4; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

<u>Enantiómero 116-1:</u>

Tr = 5,38 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 5:5; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 48,0 mg

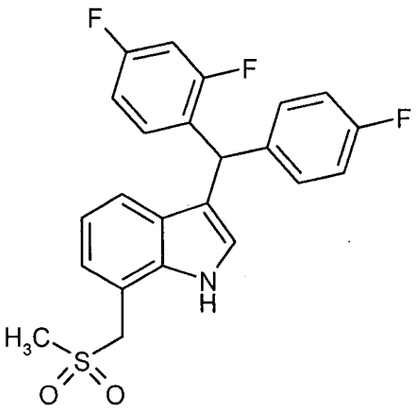
<u>Enantiómero 116-2:</u>

Tr = 6,15 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 5:5; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 39,0 mg

Ejemplo 117

3-[(2,4-Difluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



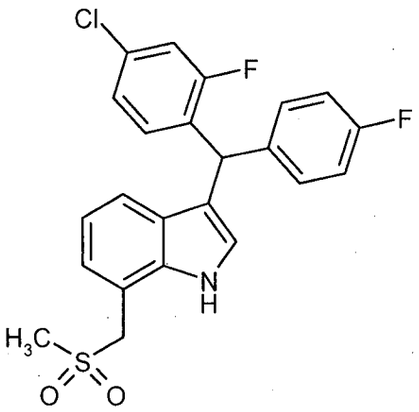
Se introdujeron 75 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 103 en 14 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 93 mg (0,34 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 49 mg (60 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,90 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,97-7,10 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 3H), 11,13 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,31 min; EM (IEneg): m/z = 428 $[M–H]^-$.

Ejemplo 118

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se introdujeron 335 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 104 en 25 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 93 mg (0,34 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetonitrilo, el sólido resultante se separó por filtración, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 286 mg (79 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,90 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,11-7,18 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 11,14 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,46 min; EM (IEneg): m/z = 444 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 6:4; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

<u>Enantiómero 118-1:</u>

Tr = 6,20 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm;

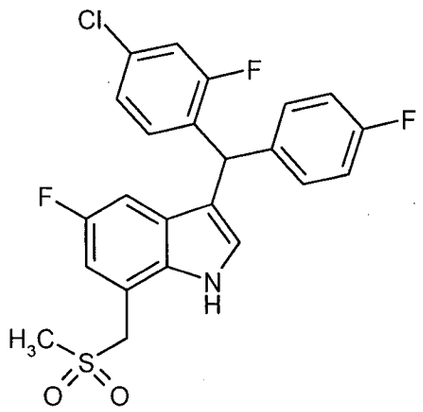
eluyente: isohexano/etanol 5:5; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Enantiómero 118-2:

Tr = 6,96 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 5:5; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm].

Ejemplo 119

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



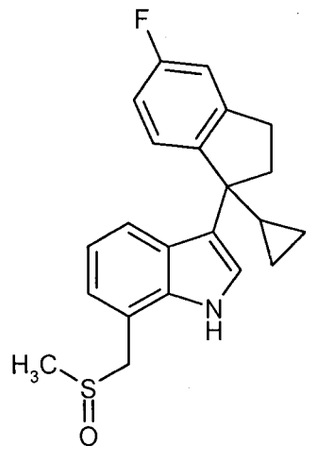
Se introdujeron 110 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 105 en 12 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 126 mg (0,51 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 96 mg (81 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,93 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 11,27 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,82 min; EM (IEneg): m/z = 462 $[M–H]^-$.

Ejemplo 120

3-(1-Ciclopropil-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



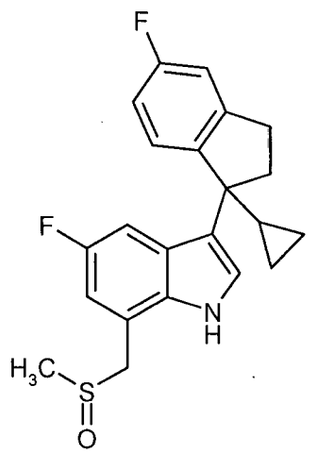
Se introdujeron 62,0 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 93 en 10 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 43,5 mg (0,18 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 48 mg (74 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,26- –0,20 (m, 1H), –0,01-0,06 (m, 1H), 0,42-0,52 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 1H), 2,12-2,19 (m, 1H), 2,53-2,54 (m, 3H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,88-3,05 (m, 2H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,73-6,77 (m, 2H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 11,0-11,1 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,35 min; EM (IEneg): m/z = 366 $[M–H]^-$.

Ejemplo 121

3-(1-Ciclopropil-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-5-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



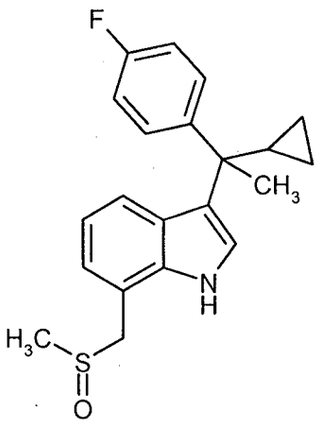
Se introdujeron 80,0 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 94 en 6 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 56,1 mg (0,23 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 43,6 mg (52 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,26- –0,19 (m, 1H), –0,01-0,06 (m, 1H), 0,42-0,53 (m, 2H), 1,46-1,55 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,54-2,56 (m, 3H), 2,90-3,04 (m, 2H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 6,34-6,39 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 11,1 (d, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,36 min; EM (IEneg): m/z = 384 $[M–H]^-$.

Ejemplo 122

3-[1-Ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 273 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 95 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 91. Se obtuvieron 213 mg (73 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,04-0,13 (m, 1H), 0,16-0,25 (m, 1H), 0,36-0,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,53-1,63 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,21 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,05 (t, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 11,05 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,67 min; EM (IEneg): m/z = 354 $[M–H]^-$.

Los diastereómeros y enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en fases quirales [1ª columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 93:7; caudal: 25 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm1. 2ª columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: Milli-Q agua/etanol 93:7; caudal: 25 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de

nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

Isómero 122-1:

Tr = 9,84 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 9:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm];

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,03-0,13 (m, 1H), 0,15-0,25 (m, 1H), 0,36-0,57 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,53-1,63 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 6,61-6,75 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,04 (t, 2H), 7,31 (dd, 2H), 7,42 (d, 1H), 11,05 (s, 1H).

Isómero 122-2:

Tr = 8,31 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 9:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm].

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,04-0,13 (m, 1H), 0,16-0,25 (m, 1H), 0,37-0,55 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,05 (t, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 11,04 (s, 1H).

Isómero 122-3:

Tr = 8,86 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 9:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm].

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,03-0,13 (m, 1H), 0,15-0,25 (m, 1H), 0,36-0,57 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,53-1,63 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 6,61-6,75 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,04 (t, 2H), 7,31 (dd, 2H), 7,42

(d, 1H), 11,05 (s, 1H).

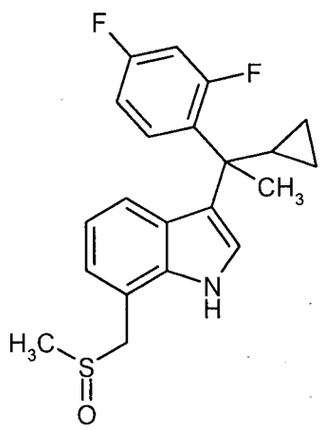
Isómero 122-4:

Tr = 10,30 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 9:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm].

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,04-0,13 (m, 1H), 0,16-0,25 (m, 1H), 0,37-0,55 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,05 (t, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ejemplo 123

3-[1-Ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)etil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 217 mg (94 % de pureza, 0,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 96 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 91. Se obtuvieron 212 mg (99 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

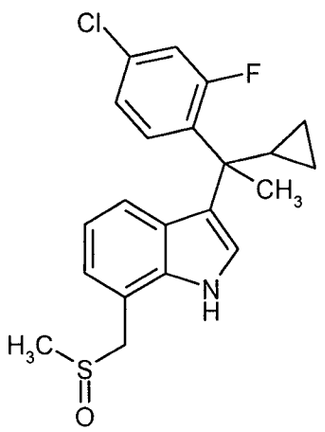
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,12-0,20 (m, 2H), 0,45-0,52 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,59-1,68 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 4,20 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 6,59

(d, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,10 (dt, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,76-7,85 (m, 1H), 11,04 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,64 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 374 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124

3-[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropiletil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



Se introdujeron 100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 97 en 18 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 66 mg (0,27 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se eliminaron los disolventes a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Los disolventes se eliminaron a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 86 mg (83 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

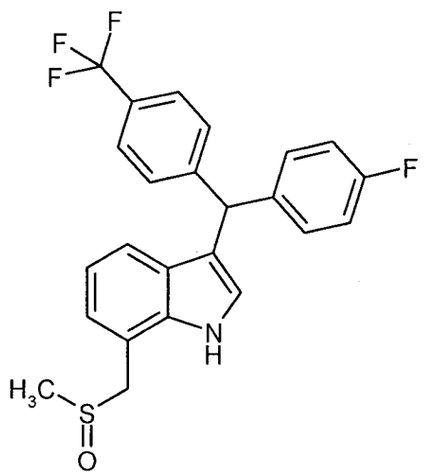
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,13-0,20 (m, 2H), 0,45-0,53 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,59-1,68 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,20 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,16 (dt, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,78 (dt,

1H), 11,05 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,85 min; EM (IEneg): m/z = 388 $[M–H]^-$.

Ejemplo 125

3-{(4-Fluorofenil)[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



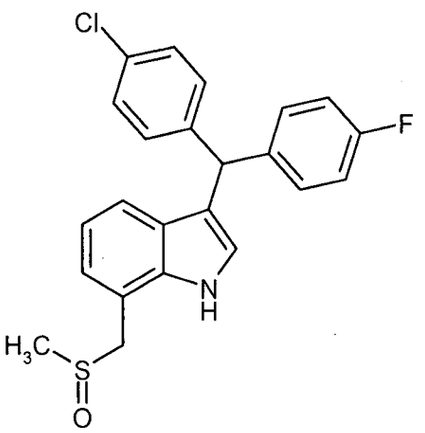
Se introdujeron 75 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 99 en 25 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 43 mg (0,18 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó dos veces por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 65 mg (84 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,54 (s, 3H), 4,24 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 11,15 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,42 min; EM (IEneg): m/z = 444 $[M–H]^-$.

Ejemplo 126

3-[(4-Clorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



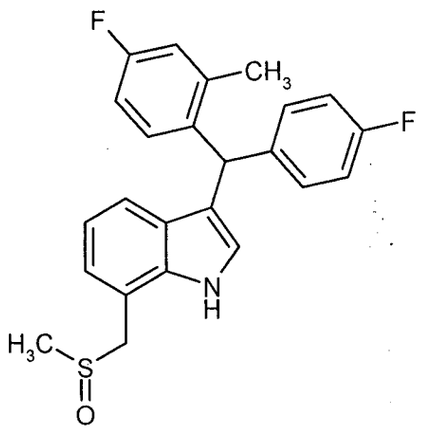
Se introdujeron 110 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 100 en 20 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 68 mg (0,28 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 93 mg (81 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,54 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,06-7,16 (m, 3H), 7,21-7,28 (m, 4H), 7,34-7,38 (m, 2H), 11,11 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,28 min; EM (IEneg): m/z = 410 $[M–H]^-$.

Ejemplo 127

3-[(4-Fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



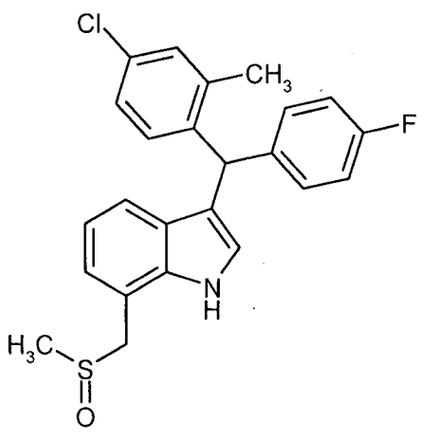
Se introdujeron 65 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 101 en 8 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 41 mg (0,17 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 67 mg (99 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,26 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,23 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,82-6,94 (m, 3H), 6,98-7,23 (m, 7H), 11,07 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,38 min; EM (IEneg): m/z = 408 $[M–H]^-$.

Ejemplo 128

3-[(4-Cloro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



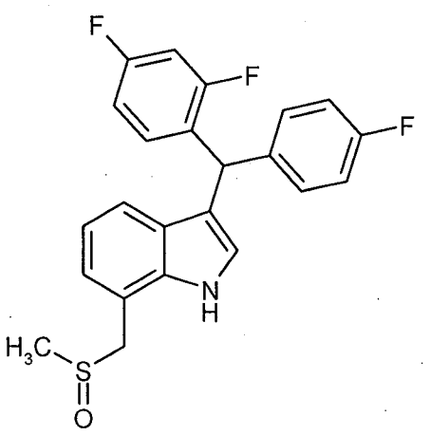
Se introdujeron 130 mg (0,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 102 en 15 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 78 mg (0,32 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 129 mg (96 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,26 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,24 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,10-7,22 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 11,09 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,38 min; EM (IEneg): m/z = 424 $[M–H]^-$.

Ejemplo 129

3-[(2,4-Difluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



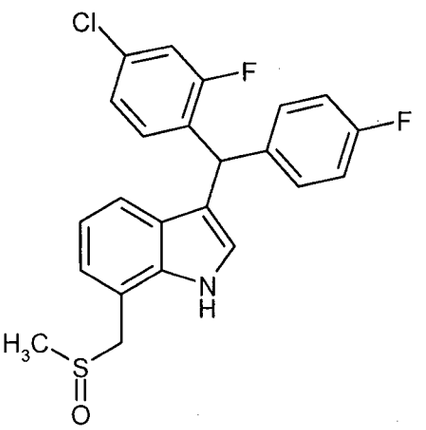
Se introdujeron 75 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 103 en 14 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 47 mg (0,19 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 74 mg (95 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,54 (s, 3H), 4,24 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97-7,17 (m, 6H), 7,20-7,27 (m, 3H), 11,15 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,17 min; EM (IEneg): m/z = 412 $[M-H]^-$

Ejemplo 130

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



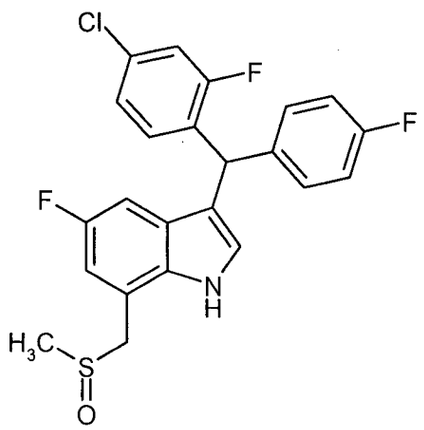
Se introdujeron 70 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 104 en 10 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 42 mg (0,17 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 76 mg (99 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,54 (s, 3H), 4,24 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,01-7,18 (m, 3H), 7,19-7,20 (m, 5H), 7,42 (dd, 1H), 11,14 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,31 min; EM (IEneg): m/z = 428 $[M–H]^-$.

Ejemplo 131

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



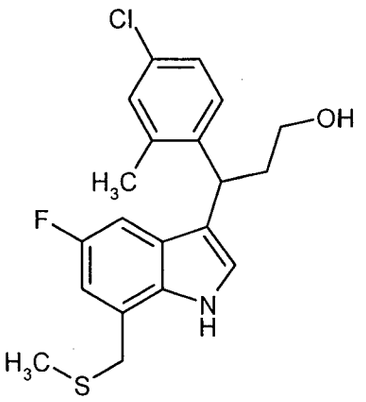
Se introdujeron 50 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 105 en 6 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 29 mg (0,12 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 45 mg (87 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,53 (s, 3H), 4,24 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,81-6,95 (m, 3H), 7,04 (dt, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 11,28 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,70 min; EM (IEneg): m/z = 446 $[M–H]^-$.

Ejemplo 132

3-(4-Cloro-2-metilfenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



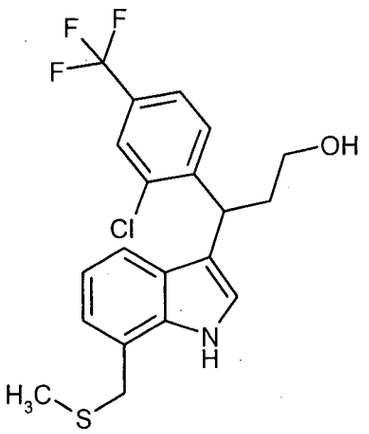
Una solución de 690 mg (1,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 98A en 10 ml de THF se añadió gota a gota a 5,8 ml (5,75 mmol) de una solución de hidruro de litio y aluminio 1N en THF en argón en 20 ml de THF a TA. Se añadió entonces ácido clorhídrico 1N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 0,60 g (97 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 3 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,82 (dd, 1 H), 4,50 (t, 1 H), 4,46 (t, 1 H), 3,87 - 3,96 (m, 2 H), 3,32 - 3,45 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,19 - 2,29 (m, 1 H), 1,06 - 2,05 (m, 1 H), 1,96 (s, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,59 min; EM (IEpos): m/z = 378 $[M+H]^+$.

Ejemplo 133

3-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



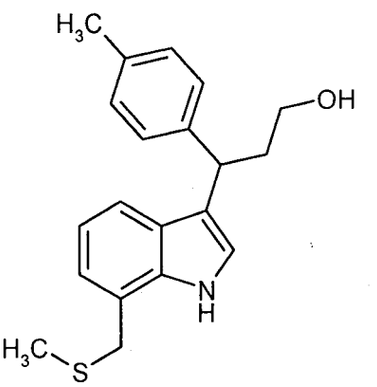
Se añadió una solución de 1,30 g (2,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 99A en 20 ml de THF gota a gota a 10 ml (9,98 mmol) de una solución de hidruro de litio y aluminio 1N en THF en argón en 80 ml de THF a TA. Se añadió entonces ácido clorhídrico 1N, la mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 0,73 g (61 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 2 H), 7,36 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 6,86 (t, 1 H), 4,88 (t, 1 H), 4,53 (t, 1 H), 3,88 - 3,96 (s, 2 H), 3,35 - 3,49 (m, 2 H), 2,29 - 2,40 (m, 1 H), 2,08 - 2,20 (m, 1 H), 1,94 (s, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,43 min; EM (IEpos): m/z = 414 $[M+H]^+$.

Ejemplo 134

3-(4-Metilfenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



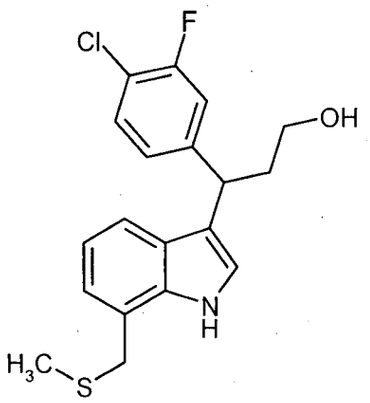
Se añadió una solución de 2,41 g (6,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A en 20 ml de THF gota a gota a 23 ml (23,0 mmol) de una solución de hidruro de litio y aluminio 1N en THF en argón en 80 ml de THF a TA. Se añadió entonces ácido clorhídrico 1N, la mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 1,77 g (83 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,9 (s, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,16 - 7,21 (m, 2 H), 7,01 - 7,06 (m, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 6,81 (t, 1 H), 4,42 (t, 1 H), 4,23 (t, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,32 - 3,39 (m, 2 H), 2,22 - 2,32 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 1,93 (s, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,29 min; EM (IEpos): m/z = 326 $[M+H]^+$.

Ejemplo 135

3-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



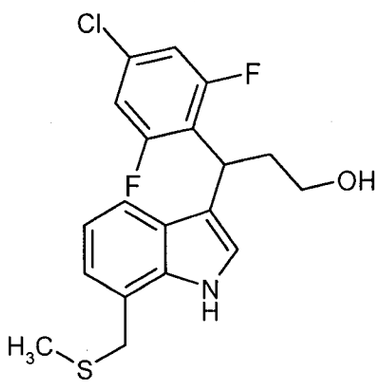
Se añadió una solución de 1,74 g (4,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A en 7 ml de tetrahidrofurano gota a gota a 15,0 ml (15,05 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a 60ºC durante 1 hora y después se añadieron agua y acetonitrilo, y la suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 1,36 g (87 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,23-2,34 (m, 1H), 3,27-3,42 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,35 (t, 1H), 4,49 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,63 min; EM (IEneg): m/z = 462 $[M–H]^-$.

Ejemplo 136

3-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



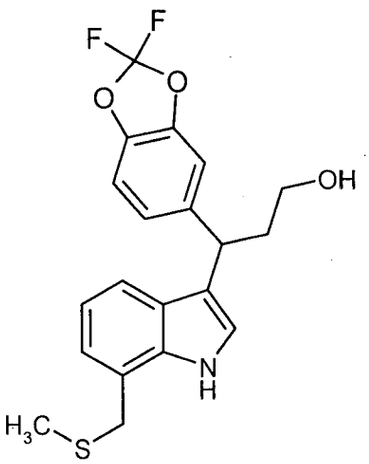
Se añadió una solución de 1,09 g (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 102A en 6 ml de tetrahidrofurano gota a gota a 9,0 ml (9,0 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 12 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora y después se añadieron agua y acetonitrilo, y la suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 0,88 g (90 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,93 (s, 3H), 2,22-2,46 (m, 2H), 3,33-3,51 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,53 (t, 1H), 4,74 (t, 1H), 6,85-6,96 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 4H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,55 min; EM (IEneg): m/z = 380 $[M–H]^-$.

Ejemplo 137

3-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



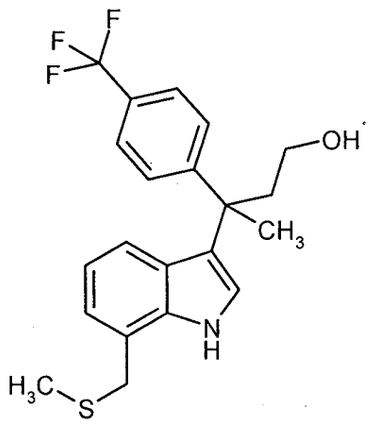
Se añadió una solución de 1,67 g (3,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 103A en 8 ml de tetrahidrofurano gota a gota a 13,5 ml (13,5 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 16 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a 60ºC durante 1 hora y después se añadieron agua y acetonitrilo, y la suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 1,39 g (92 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 1H), 3,28-3,42 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 4,48 (t, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,65 min; EM (IEneg): m/z = 390 $[M–H]^-$.

Ejemplo 138

3-{7-[(Metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-3-[4-(trifluorometil)fenil]butan-1-ol



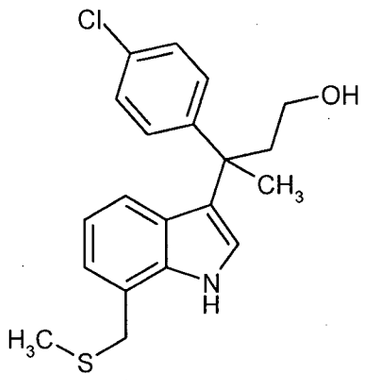
Se añadieron 1,59 g (91 % de pureza, aproximadamente 6,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 89A y 1,50 g (6,77 mmol) de cloruro de indio(III) a 1,20 g (6,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 29 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y el sólido se separó por filtración. Se separaron las fases del filtrado y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionó 0,14 g (5 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,69 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,26-2,53 (m, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 6,66-6,73 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,20 min; EM (IEpos): m/z = 392 $[M+H]^+$.

Ejemplo 139

3-(4-Clorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butan-1-ol



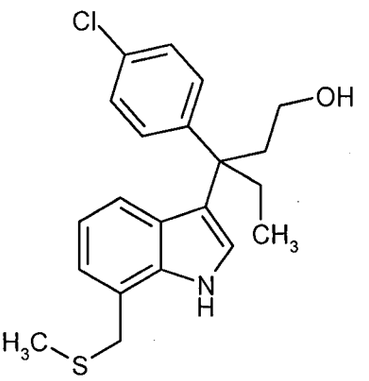
Se añadió una solución de 740 mg (1,84 mmol) del compuesto del Ejemplo 104A en 20 ml de tetrahidrofurano gota a gota a 5,5 ml (5,5 mmol) de una solución 1N de hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano en 20 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a TA durante 2 h y después se añadieron agua y diclorometano y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 437 mg (66 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,64 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,20-2,44 (m, 2H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 6,66-6,74 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,23-7,30 (m, 5H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,52 min; EM (IEpos): m/z = 360 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140

3-(4-Clorofenil)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}pentan-1-ol



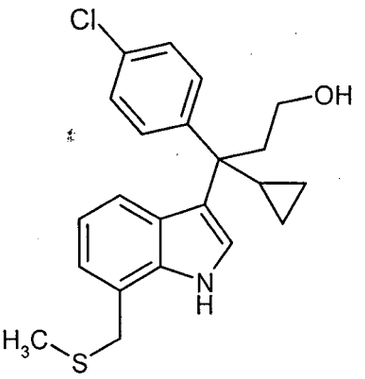
Se añadieron 3,04 g (14,10 mmol) de 3-(4-clorofenil)pentano-1,3-diol (preparación de forma análoga a la síntesis de Ejemplo 88A y 89A partiendo de 1-(4-clorofenil)propan-1-ona y acetato de etilo) y 3,12 g (14,10 mmol) de cloruro de indio(III) a 2,50 g (14,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 60 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la solución de reacción se mezcló con agua y acetato de etilo y el sólido se separó por filtración a través de tierra de diatomeas. Se separaron las fases del filtrado y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionó 2,13 g (40 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,61 (t, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,98-2,38 (m, 4H), 2,98-3,09 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 4,27 (t, 1H), 6,59-6,68 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 7,22-7,34 (m, 5H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,38 min; EM (IEneg): m/z = 372 $[M–H]^-$.

Ejemplo 141

3-(4-Clorofenil)-3-ciclopropil-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



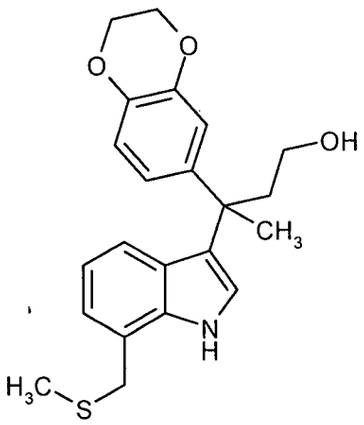
Se añadió una solución de 62 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A en 0,5 ml de tetrahidrofurano gota a gota a 0,51 ml (0,51 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 1 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a 60ºC durante 1 hora y después se mezcló con agua y acetonitrilo, y la suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 52 mg (93 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = -0,20- -0,10 (m, 2H), 0,34-0,49 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,27-2,50 (m, 2H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,94 (c, 2H), 4,30 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,64 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,42 min; EM (IEneg): m/z = 384 $[M–H]^-$.

Ejemplo 142

3-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butan-1-ol



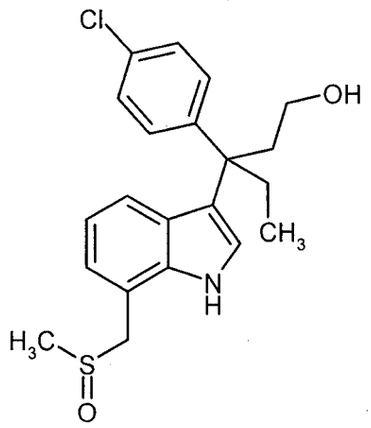
Se añadió una solución de 625 mg (1,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 106A en 3 ml de tetrahidrofurano gota a gota a 5,14 ml (5,14 mmol) de una solución 1N en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio en 6 ml de tetrahidrofurano a TA en argón. La mezcla se agitó a 60ºC durante 1 hora y después se mezcló con agua y acetonitrilo, y la suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 491 mg (87 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,60 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,29-2,40 (m, 1H), 3,09-3,29 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,16 (s, 4H), 4,25 (t, 1H), 6,63-6,73 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 10,9 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,28 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 383 [M–H_2O+NH_4]$^+$.

Ejemplo 143

3-(4-Clorofenil)-3-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}pentan-1-ol



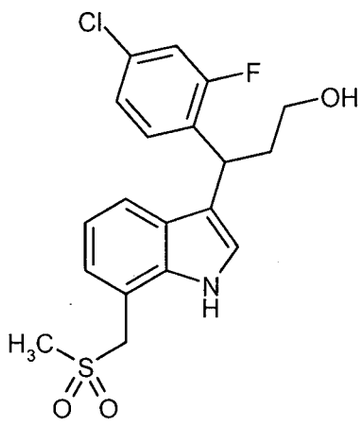
Se introdujeron 60 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 140 en 6 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 40 mg (0,16 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 62 mg (99 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,61 (t, 3H), 1,99-2,11 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,35 (dd, 1H), 6,65-6,73 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,73 min; EM (IEneg): m/z = 388 $[M–H]^-$.

Ejemplo 144

3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



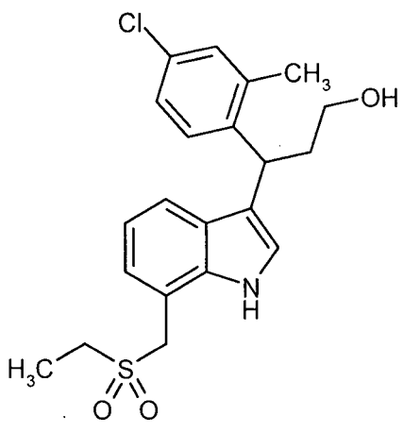
Se añadieron 33,2 mg (0,12 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico puro al 60 % a 40,0 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 4 en 5 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 16,2 mg (37 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,31 - 7,40 (m, 4 H), 7,18 (dd, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,96 (t, 1 H), 4,67 - 4,76 (m, 2 H), 4,62 (t, 1 H), 4,51 (t, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,73 min; EM (IEpos): m/z = 396 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145

3-(4-Cloro-2-metilfenil)-3-{7-[(etilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



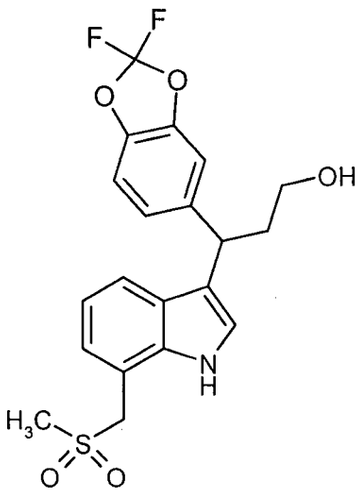
Se añadieron 106 mg (0,43 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 80,0 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 10 en 12 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 45 mg (51 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,26 - 7,30 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 4,66 - 4,76 (m, 2 H), 4,49 - 4,56 (m, 2 H), 3,32 - 3,46 (m, 2 H), 3,02 (c, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,21 - 2,32 (m, 1 H), 1,96 - 2,07 (m, 1 H), 1,19 (t, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,87 min; EM (IEpos): m/z = 406 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146

3-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-3-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



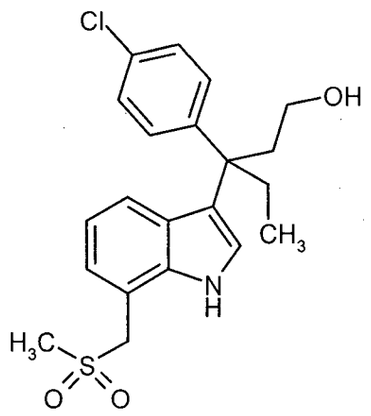
Se introdujeron 140 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 137 en 24 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 176 mg (0,72 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 43 mg (28 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,07-2,18 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,27-3,42 (m, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,49 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,34-7,46 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,19 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 424 $[M+H]^+$.

Ejemplo 147

3-(4-Clorofenil)-3-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}pentan-1-ol



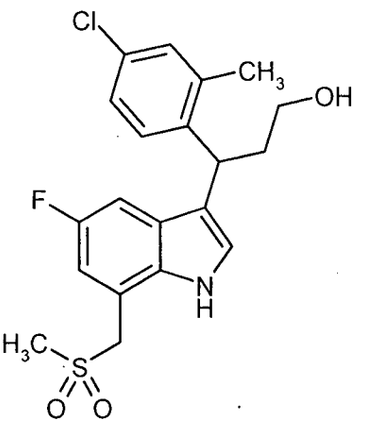
Se introdujeron 2,12 g (5,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 140 en 150 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 2,80 g (11,34 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 15 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 1,76 g (77 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,61 (t, 3H), 1,99-2,11 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,69-6,77 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,86 min; EM (IEneg): m/z = 404 $[M–H]^-$.

Ejemplo 148

3-(4-Cloro-2-metilfenil)-3-{5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}propan-1-ol



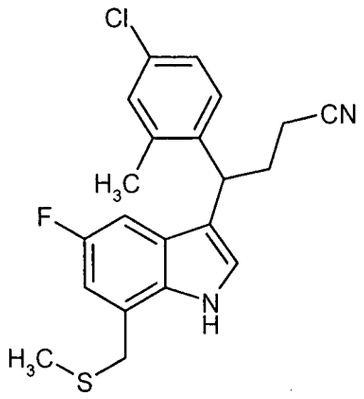
Se añadieron 53,5 mg (0,22 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 40,0 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 132 en 3 ml de diclorometano a 0°C, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 24,0 mg (55 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,33 - 7,35 (m, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,14 (dd, 1 H), 6,95 - 7,03 (m, 2 H), 4,70 - 4,80 (m, 2 H), 4,48 (t, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 1,96 - 2,07 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,15 min; EM (IEpos): m/z = 410 $[M+H]^+$.

Ejemplo 149

4-(4-Cloro-2-metilfenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



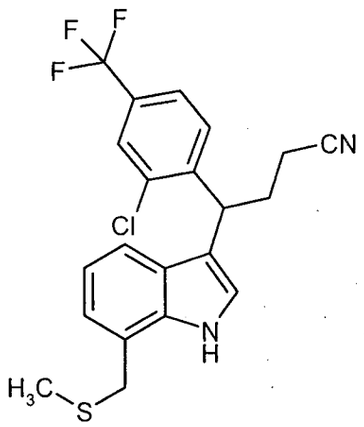
Se añadieron 174 mg (2,67 mmol) de cianuro potásico y 8,1 mg (0,07 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 608 mg (1,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 107A en 30 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 154 mg (30 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,34 - 7,36 (m, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 7,18 (dd, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,84 (dd, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 2,37 - 2,48 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 1,96 (s, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,47 min; EM (IEpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.

Ejemplo 150

4-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



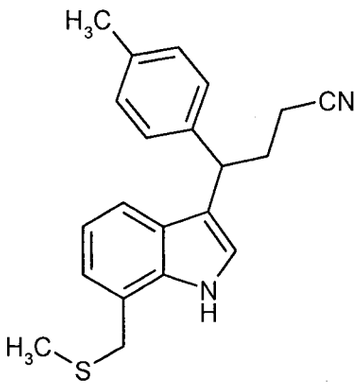
Se añadieron 176 mg (2,70 mmol) de cianuro potásico y 8,2 mg (0,07 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 664 mg (1,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A en 29 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 120°C durante 1 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 460 mg (81 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 4,85 (t, 1 H), 3,89 - 3,97 (m, 2 H), 2,43 - 2,62 (m, 3 H), 2,24 - 2,38 (m, 1 H), 1,95 (s, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,33 min; EM (IEpos): m/z = 423 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151

4-(4-Metilfenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo

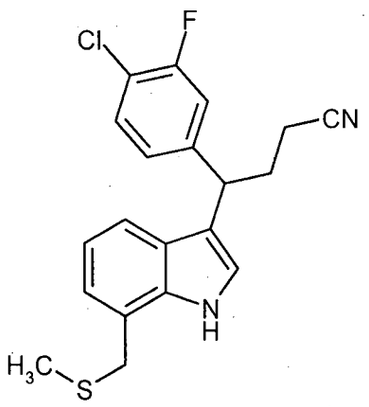


Se añadieron 671 mg (10,3 mmol) de cianuro potásico y 31,5 mg (0,26 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a 2,08 g (5,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 109A en 112 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 120°C durante 1 h y después se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 1,92 g (99 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,34 min; EM (IEpos): m/z = 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 152

4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



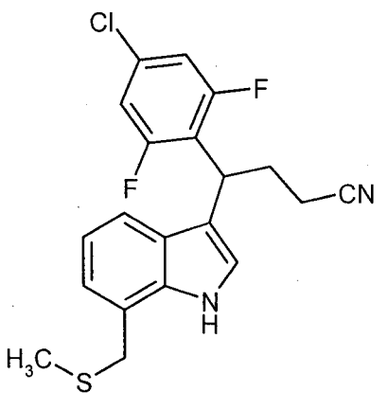
Se añadieron 0,38 g (5,90 mmol) de cianuro potásico a 1,30 g (2,95 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A en 27 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se eliminó el disolvente de las fases orgánicas combinadas y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). 0,95 g (86 % del teórico) del compuesto deseado se obtuvo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,28-2,51 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 4,24-4,30 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (dt, 2H), 7,47 (t, 1H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,91 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 373 $[M+H]^+$.

Ejemplo 153

4-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



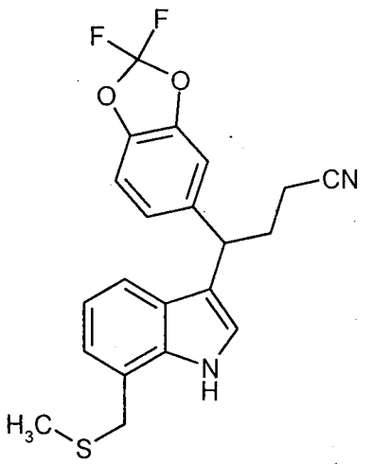
Se añadieron 0,30 g (4,57 mmol) de cianuro potásico a 1,05 g (2,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A en 21 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se eliminó el disolvente de las fases orgánicas combinadas y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 0,74 g (83 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,40-2,63 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 4,59-4,66 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,78 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 391 $[M+H]^+$.

Ejemplo 154

4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



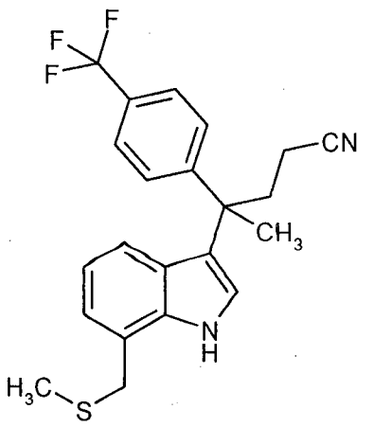
Se añadieron 0,37 g (5,76 mmol) de cianuro potásico a 1,35 g (2,88 mmol) del compuesto del Ejemplo 112A en 26 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se eliminó el disolvente de las fases orgánicas combinadas y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 0,90 g (78 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,94 (s, 3H), 2,29-2,51 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 4,24-4,31 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (s, 2H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,89 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 401 $[M+H]^+$.

Ejemplo 155

4-{7-[(Metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]pentanonitrilo



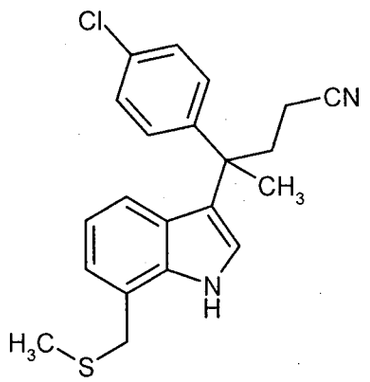
Se añadieron 33 mg (0,50 mmol) de cianuro potásico a 118 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A en 1,5 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h, se añadieron agua y diclorometano a la solución de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo con diclorometano y se eliminó el disolvente de las fases orgánicas combinadas. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 62 mg (62 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,68 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,07-2,18 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,47-2,64 (m, 2H), 3,94 (c, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,29 min; EM (IEneg): m/z = 401 $[M-H]^-$.

Ejemplo 156

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}pentanonitrilo



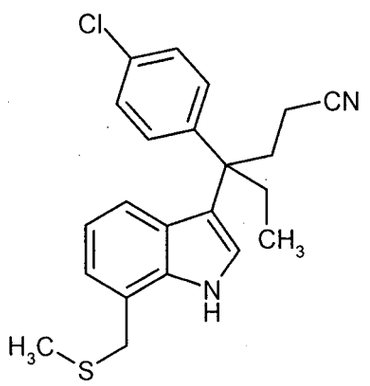
Se añadieron 128 mg (1,96 mmol) de cianuro potásico a 430 mg (0,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 114A en 8 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 8 h, se añadieron agua y diclorometano a la solución de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo con diclorometano y se eliminó el disolvente de las fases orgánicas combinadas. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 280 mg (77 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,64 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,07-2,29 (m, 2H), 2,43-2,59 (m, 2H), 3,93 (c, 2H), 6,69-6,75 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 7,25-7,36 (m, 5H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,46 min; EM (IEneg): m/z = 367 $[M–H]^-$.

Ejemplo 157

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}hexanonitrilo



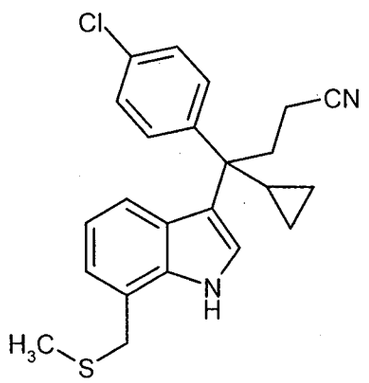
Se añadieron 223 mg (3,43 mmol) de cianuro potásico a 775 mg (1,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A en 12 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h, se añadieron agua y diclorometano a la solución de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo con diclorometano y se eliminó el disolvente de las fases orgánicas combinadas. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 551 mg (84 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,59 (t, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,96-2,23 (m, 2H), 2,43-2,53 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,24-7,33 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,51 min; EM (IEneg): m/z = 381 $[M-H]^-$.

Ejemplo 158

4-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



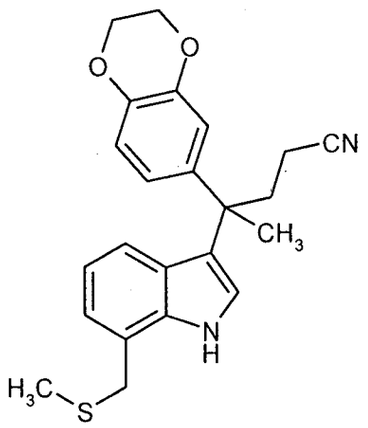
Se añadieron 16 mg (0,25 mmol) de cianuro potásico a 57 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 116A en 1 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h, se añadió agua a la solución de reacción, y el producto bruto se purificó directamente por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 29 mg (60 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = -0,20- -0,12 (m, 2H), 0,38-0,51 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,12-2,34 (m, 2H), 2,49-2,64 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,65 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,55 min; EM (IEneg): m/z = 393 $[M–H]^-$.

Ejemplo 159

4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}pentanonitrilo



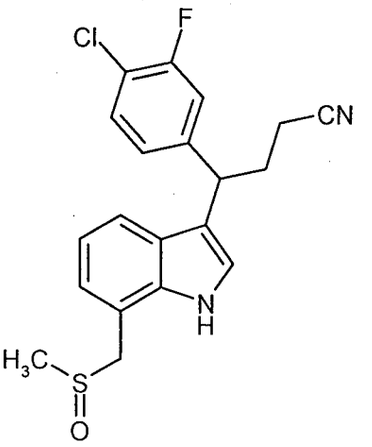
Se añadieron 150 mg (2,30 mmol) de cianuro potásico a 530 mg (1,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 117A en 10 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se eliminó el disolvente de las fases orgánicas combinadas y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 328 mg (73 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,59 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,36-2,52 (m, 2H), 3,93 (c, 2H), 4,17 (s, 4H), 6,66-6,75 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,55 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 393 $[M+H]^+$.

Ejemplo 160

4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



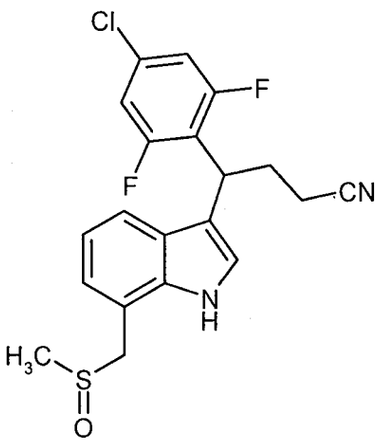
Se introdujeron 300 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 152 en 55 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 198 mg (0,81 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 266 mg (85 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,29-2,56 (m, 7H), 4,18-4,39 (m, 3H), 6,93 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,38-7,52 (m, 4H), 11,2 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,31 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161

4-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



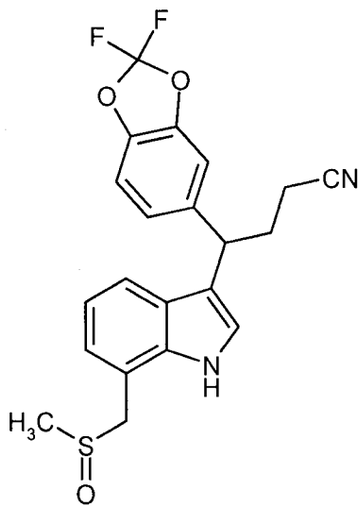
Se introdujeron 231 mg (0,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 153 en 40 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 198 mg (0,81 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 171 mg (71 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,40-2,64 (m, 7H), 4,22 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,32 (d, 3H), 7,43 (s, 1H), 11,2 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,25 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 407 $[M+H]^+$.

Ejemplo 162

4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



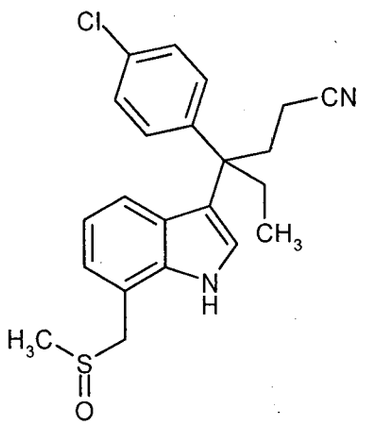
Se introdujeron 272 mg (0,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 154 en 46 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 167 mg (0,68 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 236 mg (81 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,27-2,57 (m, 7H), 4,18-4,38 (m, 3H), 6,93 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,38-7,50 (m, 3H), 11,2 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,44 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 417 $[M+H]^+$.

Ejemplo 163

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}hexanonitrilo



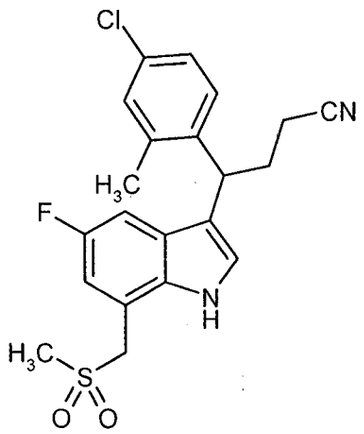
Se introdujeron 120 mg (0,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 157 en 12 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 77 mg (0,31 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 120 mg (96 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,59 (t, 3H), 1,96-2,24 (m, 4H), 2,41-2,58 (m, 5H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,24 min; EM (IEneg): m/z = 397 $[M–H]^-$.

Ejemplo 164

4-(4-Cloro-2-metilfenil)-4-{5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



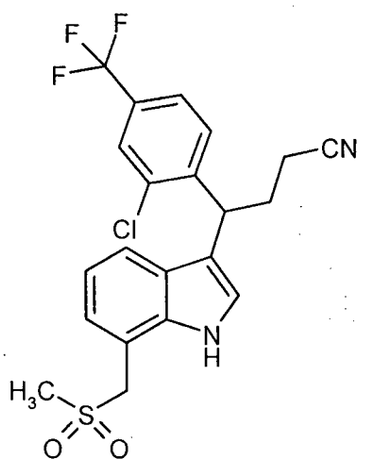
Se añadieron 87,5 mg (0,36 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 67,0 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 149 en 5 ml de diclorometano a 0°C, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 36,6 mg (51 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,3 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 4,70 - 4,80 (m, 2 H), 4,39 (t, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,36 - 2,48 (m, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,15 - 2,28 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,43 min; EM (IEpos): m/z = 419 $[M+H]^+$.

Ejemplo 165

4-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



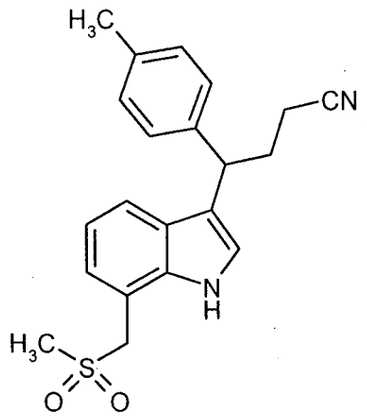
Se añadieron 406 mg (1,65 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 348 mg (0,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 150 en 6 ml de diclorometano a 0°C, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 200 mg (53 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 4,84 (t, 1 H), 4,69 - 4,78 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,44 - 2,60 (m, 3 H), 2,26 - 2,38 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,33 min; EM (IEpos): m/z = 455 $[M+H]^+$.

Ejemplo 166

4-(4-Metilfenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



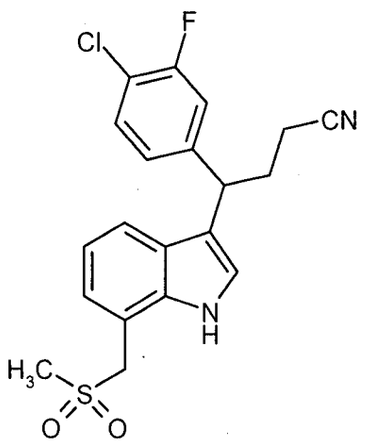
Se añadieron 251 mg (1,02 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 200 mg (0,60 mmol) del compuesto del Ejemplo 151 en 10 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol y después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 48,0 mg (22 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,06 - 7,11 (m, 3 H), 6,94 (t, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,18 (t, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,35 - 2,48 (m, 3 H), 2,23 - 2,32 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,21 min; EM (IEpos): m/z = 367 $[M+H]^+$.

Ejemplo 167

4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



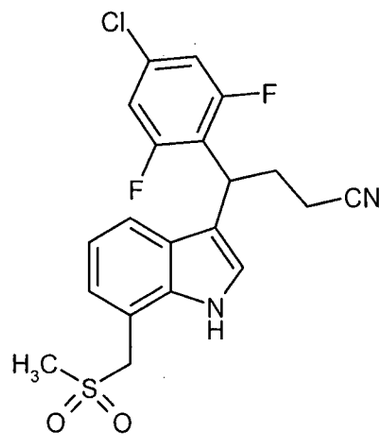
Se introdujeron 300 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 152 en 55 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 198 mg (0,81 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 266 mg (85 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,29-2,49 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,41-7,52 (m, 4H), 11,2 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,42 min; EM (IEpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 168

4-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



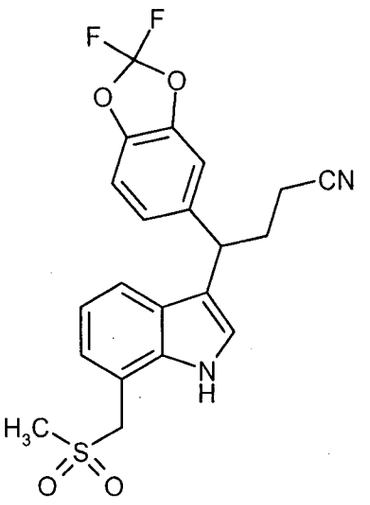
Se introdujeron 461 mg (1,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 153 en 80 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 581 mg (2,36 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 342 mg (68 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,40-2,64 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 4,61-4,67 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 11,2 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,33 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 440 $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 169

4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 544 mg (1,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 154 en 93 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 670 mg (2,72 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 352 mg (60 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,29-2,49 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,34 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 450 $[M+NH_4]^+$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección

UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

Enantiómero 169-1:

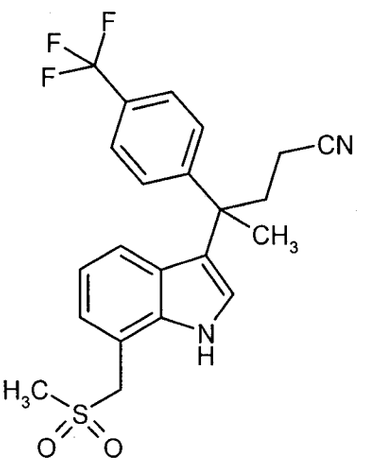
Tr = 5,86 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Enantiómero 169-2:

Tr = 6,85 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm].

Ejemplo 170

4-{7-[(Metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}-4-[4-(trifluorometil)fenil]pentanonitrilo



Se introdujeron 45 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 155 en 5 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 55 mg (0,22 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua)

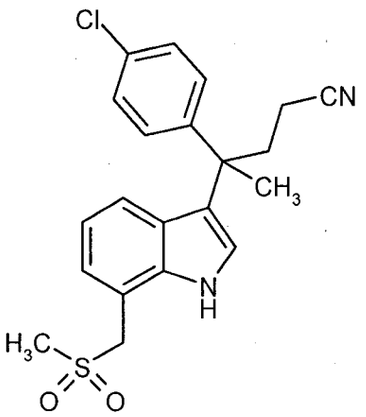
proporcionando 43 mg (89 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,68 (s, 3H), 2,08-2,35 (m, 2H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,78-6,84 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,63 (d, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,28 min; EM (IEpos): m/z = 435 $[M+H]^+$.

Ejemplo 171

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}pentanonitrilo



Se introdujeron 180 mg (0,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 156 en 20 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 241 mg (0,98 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 185 mg (95 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,64 (s, 3H), 2,06-2,29 (m, 2H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,77-6,85 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,24-7,33 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,40 min; EM (IEneg): m/z = 399 $[M-H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral

[columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli-(*N*-metacriloil-L-leucina diciclopropilmetilamida), 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 4:6; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

Enantiómero 171-1:

Tr = 4,06 min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli-(*N*-metacriloil-L-leucina diciclopropilmetilamida), 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 3:7; caudal: 1,5 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm];

Rendimiento: 54,0 mg

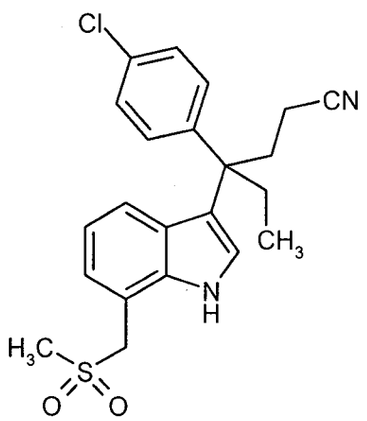
Enantiómero 171-2:

Tr = 4,83 min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli-(*N*-metacriloil-L-leucina diciclopropilmetilamida), 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 3:7; caudal: 1,5 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm];

Rendimiento: 55,0 mg

Ejemplo 172

4-(4-Clorofenil)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}hexanonitrilo



Se introdujeron 380 mg (0,99 mmol) del compuesto del Ejemplo 157 en 40 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 489 mg (1,99 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 377 mg (92 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,59 (t, 3H), 1,97-2,24 (m, 4H), 2,42-2,56 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 4,72 (c, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,29 min; EM (IEneg): m/z = 413 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli-(*N*-metacriloil-L-isoleucina 3-pentilamida), 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 4:6; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

<u>Enantiómero 172-1:</u>

Tr = 3,70 min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli-

(*N*-metacriloil-L-isoleucina 3-pentilamida), 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 3:7; caudal: 1,5 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm];

Rendimiento: 102 mg

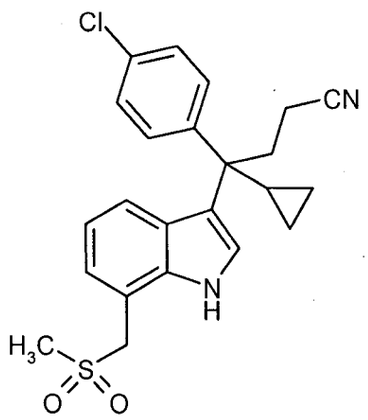
Enantiómero 172-2:

Tr = 4,86 min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli-(*N*-metacriloil-L-isoleucina-3-pentilamida), 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 3:7; caudal: 1,5 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 260 nm];

Rendimiento: 95 mg

Ejemplo 173

4-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}butanonitrilo



Se introdujeron 23 mg (0,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 158 en 4 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 29 mg (0,12 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió 1 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los

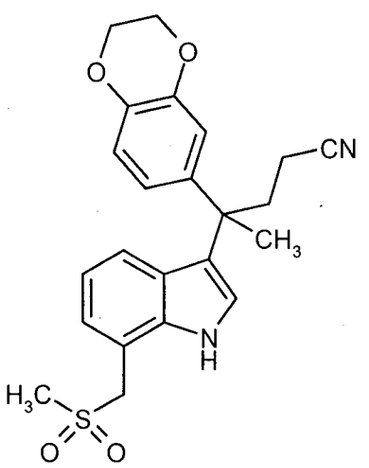
disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 21 mg (82 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,22- –0,12 (m, 2H), 0,38-0,53 (m, 2H), 1,63-1,73 (m, 1H), 2,12-2,34 (m, 2H), 2,49-2,65 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 4,72 (c, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 11,2 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,52 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 427 $[M+H]^+$.

Ejemplo 174

4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}pentanonitrilo



Se introdujeron 185 mg (0,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 159 en 32 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 232 mg (0,94 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los

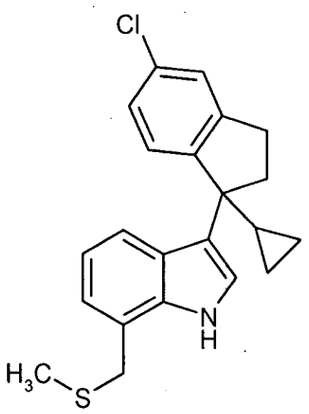
disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 128 mg (64 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,60 (s, 3H), 2,08-2,25 (m, 2H), 2,36-2,53 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 4,17 (s, 4H), 4,72 (s, 2H), 6,65-6,75 (m, 3H), 6,82 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,13 min; EM (IEpos): m/z = 425 $[M+H]^+$.

Ejemplo 175

3-(5-Cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 0,03 ml (0,40 mmol) de ácido trifluoroacético a 70,0 mg (0,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 118A y 65,4 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 1,6 ml de diclorometano a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. Se diluyó con diclorometano y se añadió a solución acuosa saturada de cloruro amónico, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua

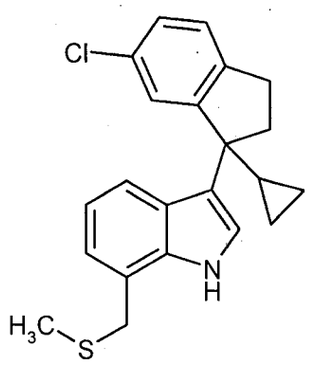
con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 48,8 mg (40 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,9 (s, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 6,68 - 6,74 (m, 3 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 2,88 - 3,04 (m, 2 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,08 - 2,16 (m, 1 H), 1,96 (s, 3 H), 1,46 - 1,56 (m, 1 H), 0,41 - 0,53 (m, 2 H), 0,00 - 0,07 (m, 1 H), –0,24 - –0,17 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,49 min; EM (IEneg): m/z = 366 $[M–H]^-$.

Ejemplo 176

3-(6-Cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 0,03 ml (0,40 mmol) de ácido trifluoroacético a 70,0 mg (0,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 119A y 65,4 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 1,6 ml de diclorometano a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. Se diluyó con diclorometano y se añadió a solución acuosa saturada de cloruro amónico, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 52,4 mg (42 % del

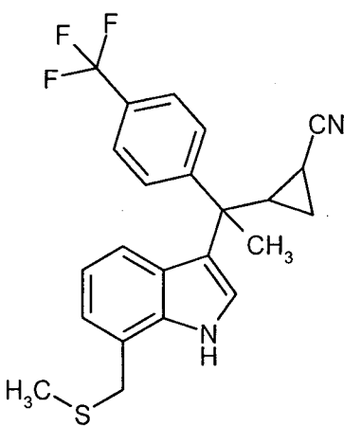
teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,9 (s, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,68 - 6,76 (m, 3 H), 3,87 - 3,99 (m, 2 H), 2,86 - 3,01 (m, 2 H), 2,50 - 2,59 (m, 1 H), 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 1,47 - 1,56 (m, 1 H), 0,43 - 0,56 (m, 2 H), 0,03 - 0,11 (m, 1 H), –0,18 - –0,11 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,68 min; EM (IEneg): m/z = 366 $[M–H]^-$.

Ejemplo 177

2-(1-{7-[(Metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil)ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 0,02 ml (0,24 mmol) de ácido trifluoroacético y 43,3 mg (0,20 mmol) de cloruro de indio(III) a 50,0 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 132A y 69,5 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 2 ml de diclorometano a TA, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 9,0 mg (11 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

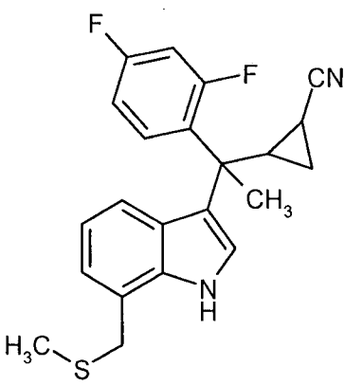
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,48 -

7,56 (m, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 6,85 - 6,91 (m, 1 H), 6,70 (t, 1 H), 6,67 (t, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 3,88 - 4,00 (m, 2 H), 2,31 - 2,44 (m, 0,5 H), 1,92 - 2,00 (m, 3,5 H), 1,52 - 1,62 (m, 3,5 H), 1,44 - 1,52 (m, 0,5 H), 1,29 - 1,39 (m, 1 H), 1,00 - 1,07 (m, 0,5 H), 0,85 - 0,95 (m, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,31 min; EM (IEneg): m/z = 413 $[M-H]^-$.

Ejemplo 178

2-[1-(2,4-Difluorofenil)-1-{7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}etil]ciclopropano-carbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 0,08 ml (1,08 mmol) de ácido trifluoroacético y 218 mg (0,99 mmol) de cloruro de indio(III) a 200 mg (0,90 mmol) del compuesto del Ejemplo 133A y 318 mg (1,79 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 8 ml de diclorometano a TA, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 128 mg (37 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

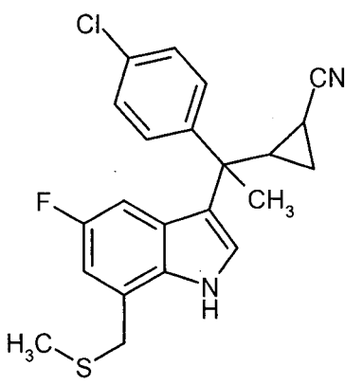
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 0,5 H), 7,58 - 7,66 (m, 0,5 H), 7,32 (d, 0,5 H), 7,27 (d, 0,5 H), 7,11 - 7,19 (m, 1 H), 7,01 -

7,10 (m, 1 H), 6,84 - 6,91 (m, 1 H), 6,63 - 6,73 (m, 1 H), 6,54 (d, 0,5 H), 6,46 (d, 0,5 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 2,35 - 2,45 (m, 1 H), 1,97 (s, 1,5 H), 1,96 (s, 1,5 H), 1,65 (s, 1,5 H), 1,60 (s, 1,5 H), 1,38 - 1,50 (m, 1 H), 1,30 - 1,37 (m, 1 H), 0,91 - 0,98 (m, 0,5 H), 0,78 - 0,85 (m, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,42 min; EM (IEneg): m/z = 381 $[M-H]^-$.

Ejemplo 179

2-[1-(4-Clorofenil)-1-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}etil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



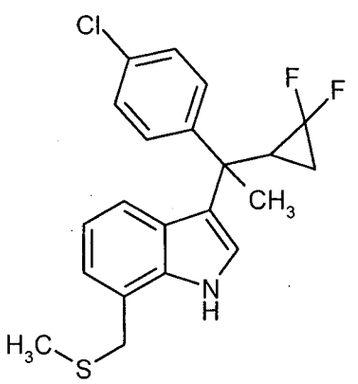
Se añadieron 367 mg (1,66 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,12 ml (1,58 mmol) de ácido trifluoroacético a 350 mg (1,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 75A y 308 mg (1,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 9 ml de diclorometano a TA, y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min. Se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 32,5 mg (5 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,44 - 7,48 (m, 1 H), 7,25 - 7,40 (m, 4 H), 6,76 - 6,83 (m, 1 H), 6,26 (dd, 0,2 H), 6,17 (dd, 0,8 H), 3,87 - 3,99 (m, 2 H), 2,28 - 2,39 (m, 1 H), 1,99 (s, 0,6 H), 1,98 (s, 2,4 H), 1,50 - 1,57 (m, 3,8 H), 1,27 - 1,43 (m, 1,2 H), 0,95 - 1,03 (m, 0,2 H), 0,78 - 0,86 (m, 0,8 H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,50 min; EM (IEneg): m/z = 397 $[M–H]^-$.

Ejemplo 180

3-[1-(4-Clorofenil)-1-(2,2-difluorociclopropil)etil]-7-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-1*H*-indol



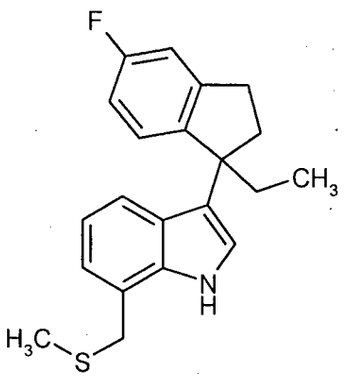
Se añadieron 76,2 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, disuelto en 1 ml de tolueno, a 190 mg (0,86 mmol) de cloruro de indio(III) y 100 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 134A en 1 ml de tolueno a TA y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Seguidamente se añadieron otros 1,90 g (8,60 mmol) de cloruro de indio(III) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Se diluyó con tolueno y se lavó con agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 16,0 mg (10 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 3 H), 7,26 - 7,31 (m, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 6,64 - 6,75 (m, 2 H), 3,89 - 3,97 (m, 2 H), 2,39 - 2,54 (m, 1 H), 1,98 (s, 3 H), 1,55 - 1,68 (m, 4 H), 1,41 - 1,53 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,06 min; EM (IEneg): m/z = 390 $[M–H]^-$.

Ejemplo 181

3-(1-Etil-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 515 mg (2,33 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,17 ml (2,22 mmol) de ácido trifluoroacético a 400 mg (2,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 135A y 393 mg (2,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 12 ml de diclorometano a 0°C, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 33 mg (4 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

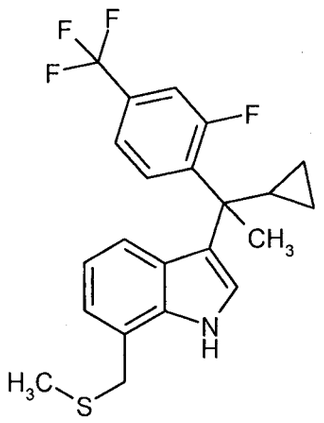
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,8 (s, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,98 - 7,06 (m, 3 H), 6,87 - 6,95 (m, 2 H), 6,78 (t, 1 H), 3,86 - 3,96 (m, 2 H), 2,88 - 3,03 (m, 2 H), 2,46 - 2,55 (m, 1 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H), 1,98 - 2,10 (m, 1 H), 1,95 (s, 3

H), 0,78 (t, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,62 min; EM (IEneg): m/z = 338 $[M–H]^-$.

Ejemplo 182

3-{1-Ciclopropil-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



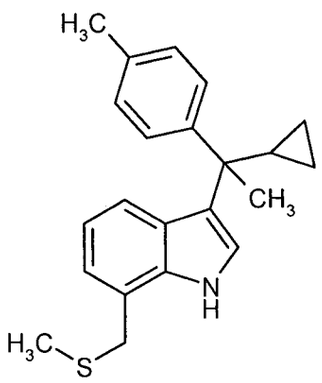
Se añadieron 0,02 ml (0,24 mmol) de ácido trifluoroacético a 50,0 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 136A y 35,7 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 4 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 10,0 mg (12 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 8,01 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,27 - 7,30 (m, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,64 (t, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 3,87 - 3,96 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,64 - 1,73 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 0,46 - 0,50 (m, 2 H), 0,16 - 0,25 (m, 2 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,44 min; EM (IEneg): m/z = 406 $[M–H]^-$.

Ejemplo 183

3-[1-Ciclopropil-1-(4-metilfenil)etil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



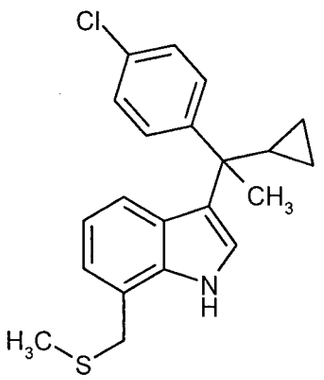
Se añadieron 0,23 ml (3,00 mmol) de ácido trifluoroacético a 885 mg (4,99 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 440 mg (2,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 137A en 44 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 87,4 mg (10 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,9 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 2 H), 6,99 - 7,05 (m, 2 H), 6,80 - 6,86 (m, 1 H), 6,60 - 6,66 (m, 2 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 1,51 - 1,60 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 0,43 - 0,51 (m, 1 H), 0,34 - 0,42 (m, 1 H), 0,14 - 0,21 (m, 1 H), 0,02 - 0,10 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,44 min; EM (IEneg): m/z = 334 $[M–H]^-$.

Ejemplo 184

3-[1-(4-Clorofenil)-1-ciclopropiletil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



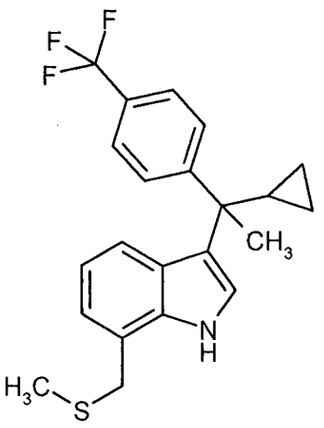
Se añadieron 600 mg (3,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 138A y 0,28 ml (3,66 mmol) de ácido trifluoroacético a 541 mg (3,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y, a continuación, el producto bruto se purificó tres veces por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y una vez por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10/1). Se obtuvieron 441 mg (41 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,05-0,15 (m, 1H), 0,17-0,25 (m, 1H), 0,37-0,54 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 3,92 (c, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 10,9 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,35 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 356 $[M+H]^+$.

Ejemplo 185

3-{1-Ciclopropil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



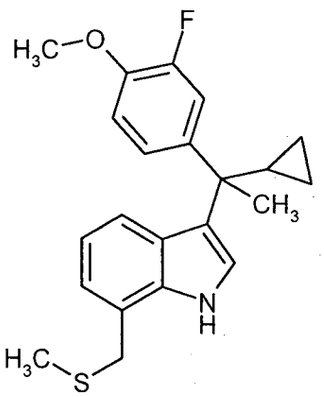
El compuesto del título se preparó partiendo de 462 mg (2,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 600 mg (2,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 139A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 184. Se obtuvieron 273 mg (27 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,11-0,19 (m, 1H), 0,22-0,30 (m, 1H), 0,41-0,57 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 3,93 (c, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,35 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 390 $[M+H]^+$.

Ejemplo 186

3-[1-Ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



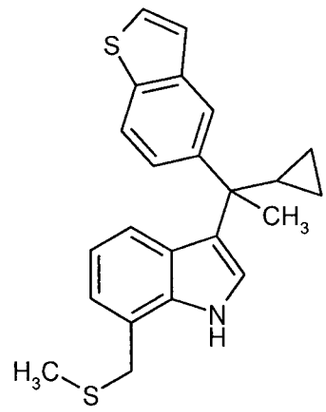
Se añadieron 100 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 140A y 0,04 ml (0,57 mmol) de ácido trifluoroacético a 84 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 2,5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y, a continuación, el producto bruto se purificó directamente por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 63 mg (361 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,05-0,13 (m, 1H), 0,16-0,24 (m, 1H), 0,36-0,53 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,51-1,59 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,92 (c, 2H), 6,61-6,70 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,98-7,07 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,94 min; EM (IEneg): m/z = 368 $[M–H]^-$.

Ejemplo 187

3-[1-(1-Benzotiofen-5-il)-1-ciclopropiletil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



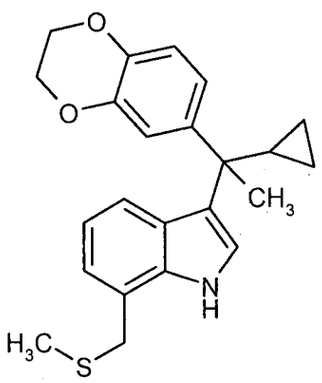
Se añadieron 600 mg (2,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 141A y 0,25 ml (3,30 mmol) de ácido trifluoroacético a 487 mg (2,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y, a continuación, el producto bruto se purificó dos veces por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y una vez por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10/1). Se obtuvieron 404 mg (39 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,08-0,17 (m, 1H), 0,21-0,29 (m, 1H), 0,39-0,56 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 3,93 (c, 2H), 6,55-6,60 (m, 2H), 6,79-6,85 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,76 min; EM (IEneg): m/z = 376 $[M–H]^-$.

Ejemplo 188

3-[1-Ciclopropil-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



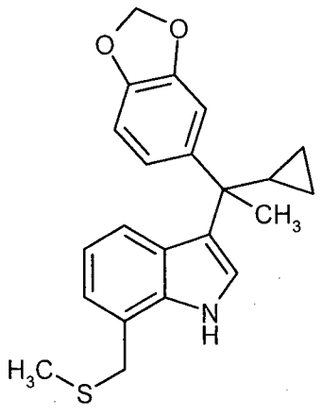
Se añadieron 400 mg (1,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 142A y 0,17 ml (2,18 mmol) de ácido trifluoroacético a 322 mg (1,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y, a continuación, el producto bruto se purificó dos veces por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y por recristalización en acetonitrilo. Se obtuvieron 184 mg (27 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,03-0,12 (m, 1H), 0,16-0,24 (m, 1H), 0,33-0,52 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,48-1,57 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 3,92 (c, 2H), 4,17 (s, 4H), 6,64-6,76 (m, 5H), 6,85 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,98 min; EM (IIEpos): m/z = 379 $[M]^+$.

Ejemplo 189

3-[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-ciclopropiletil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



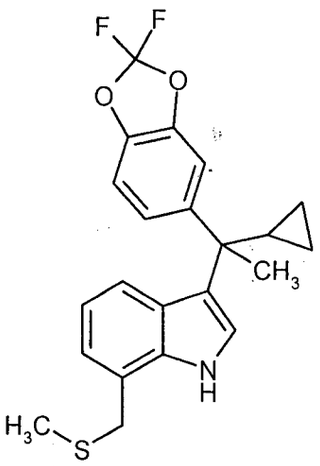
Se añadieron 600 mg (2,91 mmol) del compuesto del Ejemplo 143A y 0,27 ml (3,49 mmol) de ácido trifluoroacético a 516 mg (2,91 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y, a continuación, el producto bruto se purificó dos veces por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 377 mg (35 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,05-0,13 (m, 1H), 0,17-0,28 (m, 1H), 0,34-0,52 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 3,93 (c, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,64-6,87 (m, 6H), 7,31 (d, 1H), 10,9 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,91 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 365 $[M+H]^+$.

Ejemplo 190

3-[1-Ciclopropil-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



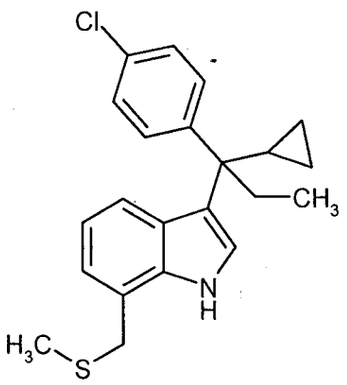
El compuesto del título se preparó partiendo de 32 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 43 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 144A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 186. Se obtuvieron 38 mg (53 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,10-0,18 (m, 1H), 0,21-0,30 (m, 1H), 0,39-0,55 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,53-1,63 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 3,93 (c, 2H), 6,61-6,71 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,39 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 402 $[M+H]^+$.

Ejemplo 191

3-[1-(4-Clorofenil)-1-ciclopropilpropil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



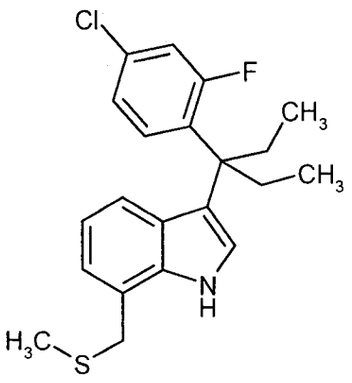
El compuesto del título se preparó partiendo de 84 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 100 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 145A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 186. Se obtuvieron 38 mg (21 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,22- –0,13 (m, 2H), 0,34-0,47 (m, 2H), 0,68 (t, 3H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,11-2,32 (m, 2H), 3,92 (c, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,54 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 370 $[M+H]^+$.

Ejemplo 192

3-[3-(4-Cloro-2-fluorofenil)pentan-3-il]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



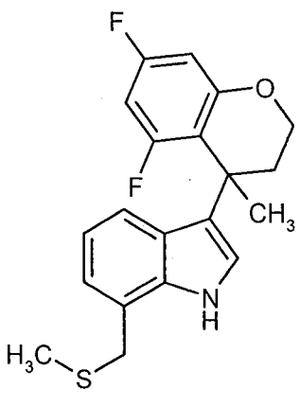
Se añadieron 600 mg (2,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 146A, 585 mg (2,64 mmol) de cloruro de indio(III) y 301 mg (2,64 mmol) de ácido trifluoroacético a 446 mg (2,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 15 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la solución de reacción se mezcló con diclorometano y gel de sílice, y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) y dos veces por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 208 mg (22 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,59 (t, 6H), 1,97 (s, 3H), 2,11-2,26 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 6,62-6,68 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 10,9 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 5,49 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 376 $[M+H]^+$.

Ejemplo 193

3-(5,7-Difluoro-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il)-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 565 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 171A y 0,26 ml

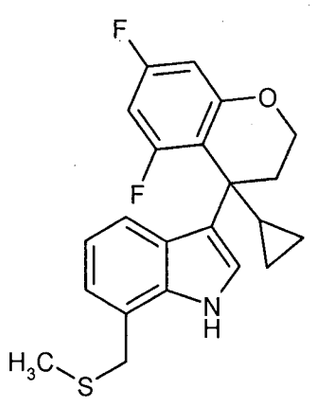
(3,39 mmol) de ácido trifluoroacético a 500 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, el disolvente se eliminó a vacío y, a continuación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y posterior cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: diclorometano). Se obtuvieron 632 mg (62 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,82-1,93 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 2,36-2,46 (m, 1H), 3,92 (c, 2H), 4,09-4,23 (m, 2H), 6,52-6,60 (m, 1H), 6,63-6,68 (m, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,32 min; EM (IEneg): m/z = 358 $[M–H]^-$.

Ejemplo 194

3-(4-Ciclopropil-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il)-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



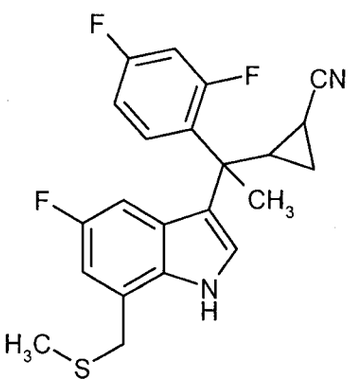
El compuesto del título se preparó partiendo de 450 mg (2,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 574 mg (2,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 172A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 193. Se obtuvieron 80 mg (8 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,09-0,18 (m, 1H), 0,44-0,59 (m, 2H), 0,68-0,78 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 3,93 (c, 2H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 6,53-6,64 (m, 2H), 6,81 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 10,9 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,36 min; EM (IEneg): m/z = 384 $[M-H]^-$.

Ejemplo 195

2-[1-(2,4-Difluorofenil)-1-{5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}etil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 273 mg (1,23 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,1 ml (1,34 mmol) de ácido trifluoroacético a 250 mg (1,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A y 437 mg (2,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 133A Se introdujeron en 44 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 313 mg (69 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

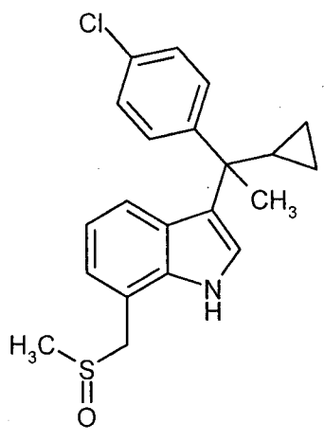
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 0,6 H), 7,59 - 7,67 (m, 0,4 H), 7,41 (d, 0,6 H), 7,35 (d, 0,4 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 7,05 -

7,13 (m, 1 H), 6,75 - 6,82 (m, 1 H), 6,19 (d, 0,4 H), 6,08 (d, 0,6 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 1,98 (s, 1,2 H), 1,97 (s, 1,8 H), 1,63 (s, 1,8 H), 1,57 (s, 1,2 H), 1,39 - 1,51 (m, 1 H), 1,31 - 1,38 (m, 1 H), 0,93 - 1,01 (m, 0,4 H), 0,75 - 0,82 (m, 0,6 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,42 min; EM (IEneg): m/z = 399 $[M–H]^-$.

Ejemplo 196

3-[1-(4-Clorofenil)-1-ciclopropiletil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



Se introdujeron 131 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 184 en 25 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 91 mg (0,37 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 113 mg (83 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

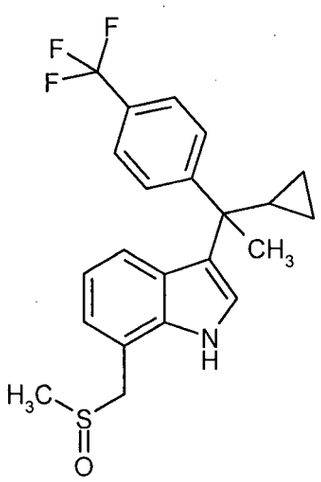
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,05-0,14 (m, 1H), 0,17-0,26 (m, 1H),

0,38-0,55 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 2,55 (d, 3H), 4,21 (t, 1H), 4,35 (t, 1H), 6,65-6,74 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,26-7,33 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,77 min; EM (IEpos): m/z = 372 $[M+H]^+$.

Ejemplo 197

3-{1-Ciclopropil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



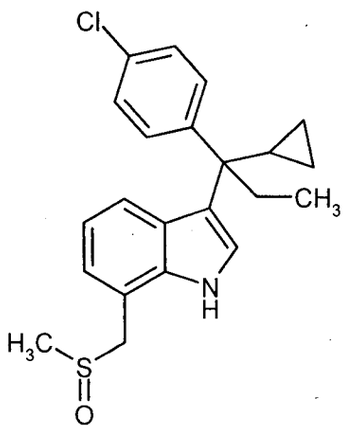
El compuesto del título se preparó partiendo de 76 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 185 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 196. Se obtuvieron 42 mg (53 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,10-0,19 (m, 1H), 0,22-0,31 (m, 1H), 0,41-0,58 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,57-1,68 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,22 (t, 1H), 4,36 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,79 min; EM (IEneg): m/z = 404 $[M-H]^-$.

Ejemplo 198

3-[1-(4-Clorofenil)-1-ciclopropilpropil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



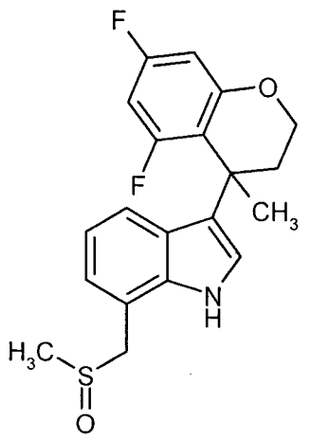
El compuesto del título se preparó partiendo de 58 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 191 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 196. Se obtuvieron 50 mg (82 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,23- –0,13 (m, 2H), 0,35-0,47 (m, 2H), 0,69 (t, 3H), 1,62-1,71 (m, 1H), 2,11-2,34 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 4,20 (t, 1H), 4,34 (dd, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,94 min; EM (IEneg): m/z = 384 $[M–H]^-$.

Ejemplo 199

3-(5,7-Difluoro-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il)-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



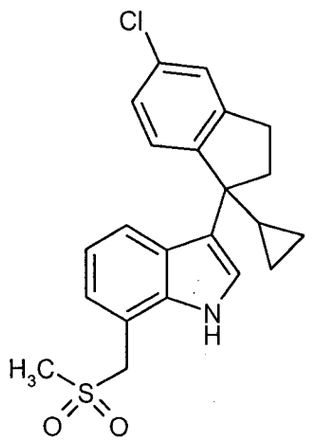
Se introdujeron 75 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 193 en 10 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 51 mg (0,21 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua).

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,81-1,93 (m, 4H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 4,10-4,26 (m, 3H), 4,35 (dd, 1H), 6,51-6,59 (m, 1H), 6,63-6,69 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,08 min; EM (IEneg): m/z = 374 $[M–H]^-$.

Ejemplo 200

3-[5-Cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



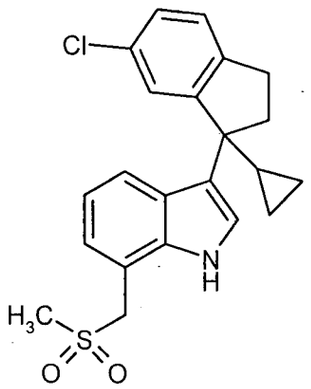
Se añadieron 64,0 mg (0,26 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 46,6 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 175 en 10 ml de diclorometano a 0°C, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 18 mg (35,5 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 2 H), 7,03 - 7,09 (m, 2 H), 6,78 - 6,84 (m, 2 H), 6,71 (d, 1 H), 4,68 - 4,77 (m, 2 H), 2,92 - 3,08 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 2,51 - 2,60 (m, 1 H), 2,10 - 2,18 (m, 1 H), 1,47 - 1,56 (m, 1 H), 0,42 - 0,54 (m, 2 H), 0,00 - 0,07 (m, 1 H), –0,24 - –0,17 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,49 min; EM (IEneg): m/z = 398 $[M–H]^-$.

Ejemplo 201

3-(6-Cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



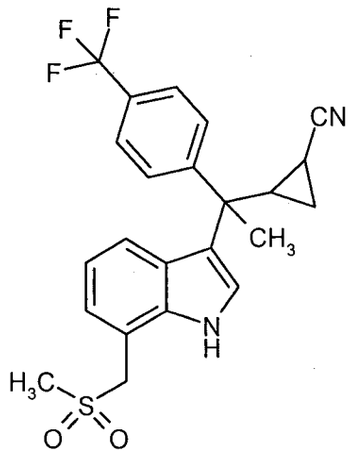
Se añadieron 64,0 mg (0,26 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 46,6 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 176 en 10 ml de diclorometano a 0°C, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 24,0 mg (47 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,79 - 6,85 (m, 2 H), 6,69 (d, 1 H), 4,68 - 4,79 (m, 2 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 2,51 - 2,60 (m, 1 H), 2,07 - 2,15 (m, 1 H), 1,48 - 1,57 (m, 1 H), 0,44 - 0,58 (m, 2 H), 0,03 - 0,10 (m, 1 H), –0,18 - –0,10 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,27 min; EM (IEneg): m/z = 398 $[M–H]^-$.

Ejemplo 202

2-(1-{7-[(Metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil)ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



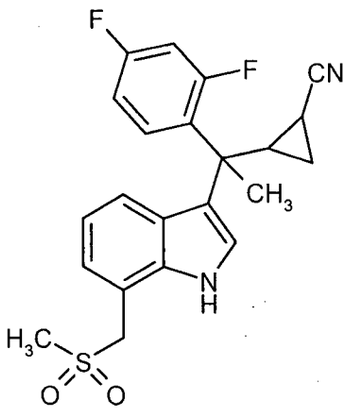
Se añadieron 8,5 mg (0,04 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 7,0 mg (0,02 mmol) del compuesto del Ejemplo 177 en 1 ml de diclorometano a 0°C, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 4,8 mg (64 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 3 H), 7,06 (t, 1 H), 6,74 - 6,83 (m, 1 H), 6,70 (d, 0,5 H), 6,62 (d, 0,5 H), 4,68 - 4,79 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 2,34 - 2,45 (m, 1 H), 1,55 - 1,65 (m, 3,5 H), 1,43 - 1,50 (m, 0,5 H), 1,29 - 1,40 (m, 1 H), 1,00 - 1,07 (m, 0,5 H), 0,80 - 0,95 (m, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,13 min; EM (IEneg): m/z = 445 $[M–H]^-$.

Ejemplo 203

2-[1-(2,4-Difluorofenil)-1-{7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}etil]ciclopropano-carbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 135 mg (0,55 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza 100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 178 en 6 ml de diclorometano a 0°C, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 80,5 mg (74 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 0,5 H), 7,58 - 7,66 (m, 0,5 H), 7,40 (d, 0,5 H), 7,36 (d, 0,5 H), 7,12 - 7,19 (m, 2 H), 7,01 - 7,10 (m, 1 H), 6,73 - 6,82 (m, 1 H), 6,66 (d, 0,5 H), 6,58 (d, 0,5 H), 4,66 - 4,77 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 1,64 (s, 1,5 H), 1,61 (s, 1,5 H), 1,45 - 1,52 (m, 0,5 H), 1,38 - 1,44 (m, 0,5 H), 1,31 - 1,38 (m, 1 H), 0,91 - 0,99 (m, 0,5 H), 0,79 - 0,87 (m, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,06 min; EM (IEneg): m/z = 413 $[M–H]^-$.

En un lote llevado a cabo de forma análoga, se obtuvieron otros 25,0 mg del compuesto del título como mezcla de diastereómeros que se combinaron con la primera fracción.

Los diastereómeros y enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una

fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol/metanol (1:1)) 75:25; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

Enantiómero 203-1:

Tr = 14,37 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isopropanol/metanol (1:1)/isohexano 25:75; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm].

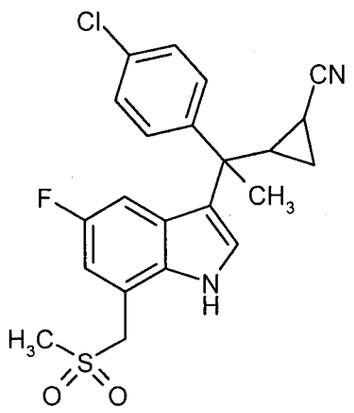
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,2 (s, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,01 - 7,10 (m, 2 H), 6,76 (t, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 4,66 - 4,76 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,36 - 2,44 (m, 1 H), 1,64 (s, 3 H), 1,49 (dt, 1 H), 1,34 (dt, 1 H), 0,79 - 0,87 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,04 min; EM (IEneg): m/z = 413 $[M–H]^-$.

Rendimiento: 18,0 mg

Ejemplo 204

2-[1-(4-Clorofenil)-1-{5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}etil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



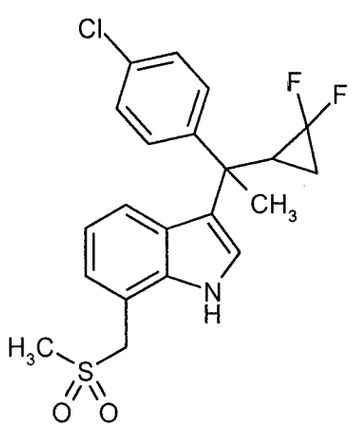
Se añadieron 247 mg (1,00 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 200 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 179 en 6 ml de diclorometano a 0°C, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 110 mg (48 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,3 (s, 1 H), 7,53 - 7,57 (m, 1 H), 7,24 - 7,40 (m, 4 H), 6,91 - 6,99 (m, 1 H), 6,40 (dd, 0,5 H), 6,31 (dd, 0,5 H), 4,70 - 4,81 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,29 - 2,40 (m, 1 H), 1,51 - 1,60 (m, 3,5 H), 1,27 - 1,43 (m, 1,5 H), 0,95 - 1,03 (m, 0,5 H), 0,80 - 0,87 (m, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,47 min; EM (IEneg): m/z = 429 $[M–H]^-$.

Ejemplo 205

3-[1-(4-Clorofenil)-1-(2,2-difluorociclopropil)etil]-7-[(metilsulfonil)metil]-2,3-dihidro-1H-indol



Se añadieron 15,1 mg (0,06 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 12,0 mg (0,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 180 en 1 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió metanol y el

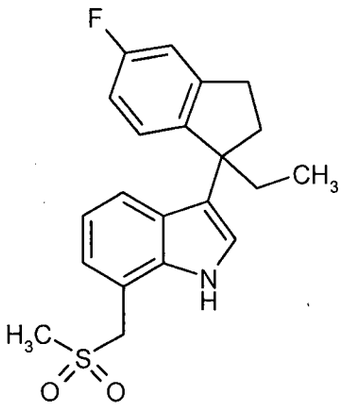
residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 6,0 mg (46 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 6,76 - 6,84 (m, 2 H), 4,69 - 4,68 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,21 - 2,27 (m, 0,5 H), 2,09 - 2,16 (m, 0,5 H), 1,56 - 1,69 (m, 3,5 H), 1,43 - 1,55 (m, 1 H), 1,32 - 1,38 (m, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,52 min; EM (IEneg): m/z = 422 $[M–H]^-$.

Ejemplo 206

3-(1-Etil-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



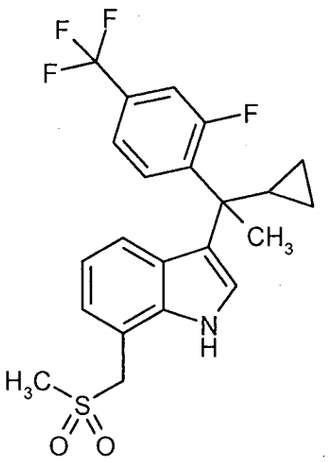
Se añadieron 27,5 mg (0,16 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 27,0 mg (0,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 181 en 2 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2 ml de metanol y el residuo, después de concentración, se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 3,6 mg (12 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,9 (s, 1 H), 7,05 - 7,13 (m, 4 H), 7,00 - 7,05 (m, 1 H), 6,84 - 6,95 (m, 2 H), 4,65 - 4,76 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,47 - 2,55 (m, 1 H), 2,15 - 2,28 (m, 2 H), 1,99 - 2,10 (m, 1 H), 0,79 (t, 3 H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,67 min; EM (IEneg): m/z = 370 $[M-H]^-$.

Ejemplo 207

3-{1-Ciclopropil-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 32,3 mg (0,13 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 26,0 mg (0,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 182 en 2 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 16 mg (57 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

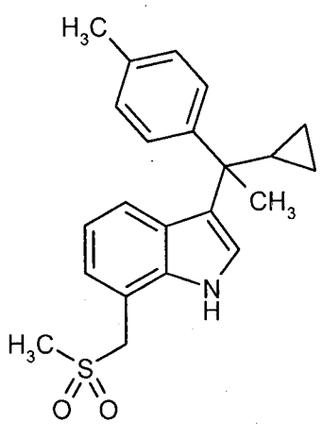
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 8,01 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,74 (t, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 4,67 - 4,77

(m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 1,65 - 1,75 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 0,47 - 0,57 (m, 2 H), 0,16 - 0,26 (m, 2 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,27 min; EM (IEneg): m/z = 438 $[M-H]^-$.

Ejemplo 208

3-[1-Ciclopropil-1-(4-metilfenil)etil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



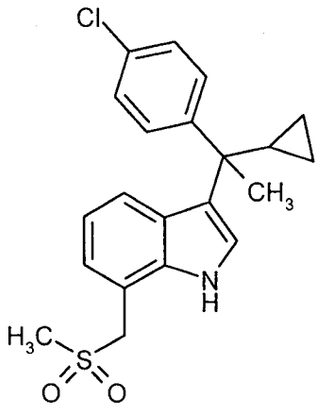
Se añadieron 151 mg (0,61 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 100 mg (0,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 183 en 2 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 52,9 mg (48 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,13 - 7,18 (m, 2 H), 6,97 - 7,06 (m, 3 H), 6,70 - 6,74 (m, 2 H), 4,66 - 4,77 (s, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,50 - 1,60 (m, 1 H), 1,50 (s, 3 H), 0,44 - 0,52 (m, 1 H), 0,35 - 0,43 (m, 1 H), 0,14 - 0,22 (m, 1 H), 0,02 - 0,10 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,23 min; EM (IEneg): m/z = 366 $[M-H]^-$.

Ejemplo 209

3-[1-(4-Clorofenil)-1-ciclopropiletil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



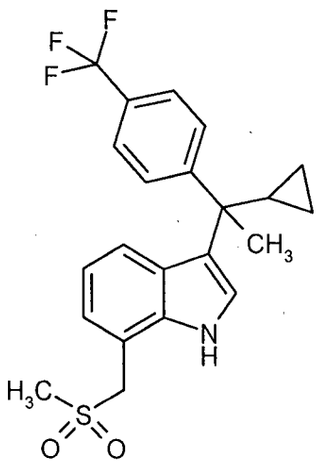
Se introdujeron 261 mg (0,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 184 en 50 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 361 mg (1,47 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 214 mg (75 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,05-0,14 (m, 1H), 0,17-0,26 (m, 1H), 0,38-0,55 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 4,72 (c, 2H), 6,69-6,79 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,26-7,33 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,85 min; EM (IEneg): m/z = 386 $[M-H]^-$.

Ejemplo 210

3-{1-Ciclopropil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



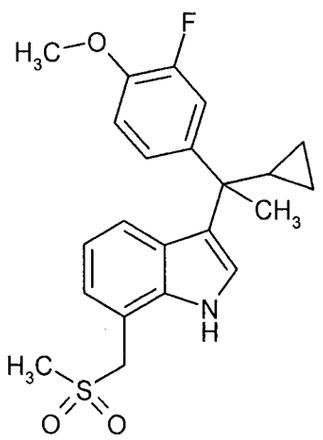
El compuesto del título se preparó partiendo de 153 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 185 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 209. Se obtuvieron 63 mg (38 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,10-0,19 (m, 1H), 0,22-0,31 (m, 1H), 0,41-0,58 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,58-1,68 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 4,73 (c, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,88 min; EM (IEneg): m/z = 420 $[M–H]^-$.

Ejemplo 211

3-[1-Ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



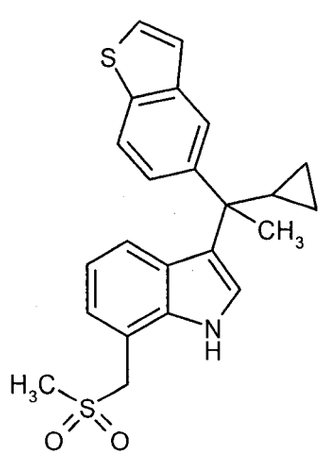
El compuesto del título se preparó partiendo de 282 mg (0,76 mmol) del compuesto del Ejemplo 186 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 209. Se obtuvieron 215 mg (70 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,05-0,13 (m, 1H), 0,16-0,25 (m, 1H), 0,37-0,54 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,51-1,60 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,72 (c, 2H), 6,73-6,80 (m, 2H), 6,99-7,07 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,58 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 419 $[M–NH_4]^-$.

Ejemplo 212

3-[1-(1-Benzotiofen-5-il)-1-ciclopropiletil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



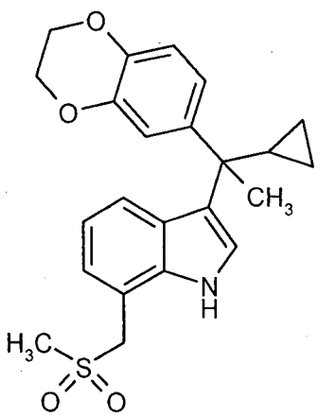
El compuesto del título se preparó partiendo de 237 mg (0,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 187 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 209. Se obtuvieron 144 mg (56 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,08-0,17 (m, 1H), 0,21-0,29 (m, 1H), 0,40-0,58 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,62-1,71 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 4,73 (c, 2H), 6,64-6,72 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): Tr = 4,80 min; EM (IEneg): m/z = 408 $[M–H]^-$.

Ejemplo 213

3-[1-Ciclopropil-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



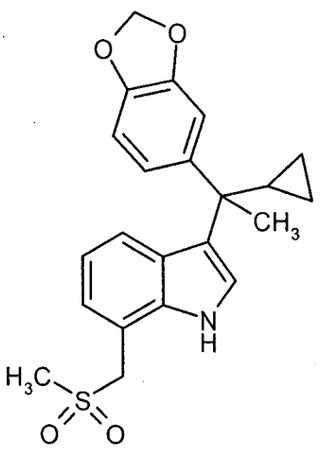
El compuesto del título se preparó partiendo de 94 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 188 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 209. Se obtuvieron 56 mg (55 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,03-0,12 (m, 1H), 0,16-0,25 (m, 1H), 0,33-0,43 (m, 1H), 0,43-0,53 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,48-1,58 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 4,17 (s, 4H), 4,72 (c, 2H), 6,67-6,84 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,51 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 429 $[M–NH_4]^-$.

Ejemplo 214

3-[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-ciclopropiletil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



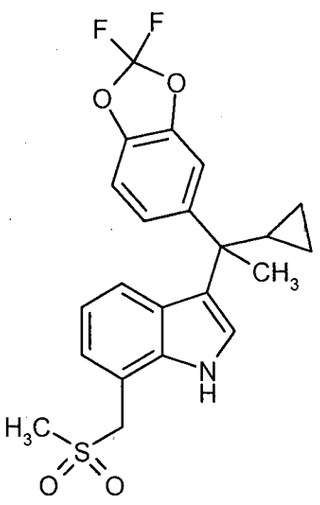
El compuesto del título se preparó partiendo de 214 mg (0,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 189 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 209. Se obtuvieron 162 mg (69 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,05-0,14 (m, 1H), 0,17-0,26 (m, 1H), 0,35-0,54 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,50-1,59 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 4,72 (c, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,72-6,84 (m, 5H), 7,03 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,48 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 397 $[M+H]^+$.

Ejemplo 215

3-[1-Ciclopropil-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



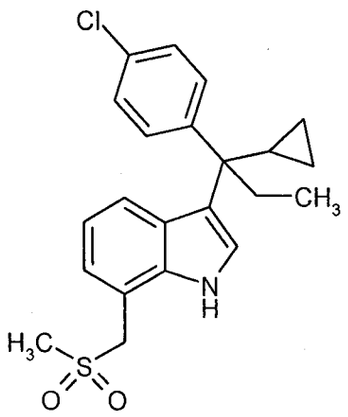
El compuesto del título se preparó partiendo de 33 mg (0,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 190 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 209. Se obtuvieron 27 mg (76 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,10-0,19 (m, 1H), 0,22-0,31 (m, 1H), 0,40-0,57 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,54-1,64 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,73-6,81 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,91 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 451 $[M+H]^+$.

Ejemplo 216

3-[1-(4-Clorofenil)-1-ciclopropilpropil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



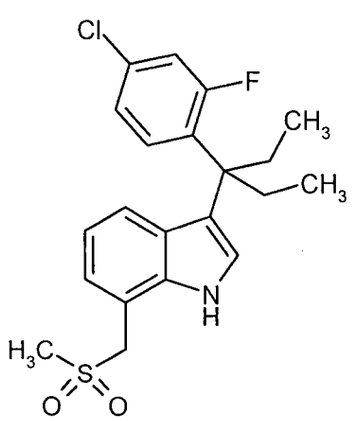
El compuesto del título se preparó partiendo de 116 mg (0,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 191 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 209. Se obtuvieron 98 mg (78 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = –0,23- –0,13 (m, 2H), 0,35-0,48 (m, 2H), 0,68 (t, 3H), 1,62-1,72 (m, 1H), 2,11-2,34 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,02 min; EM (IEneg): m/z = 400 $[M–H]^-$.

Ejemplo 217

3-[3-(4-Cloro-2-fluorofenil)pentan-3-il]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



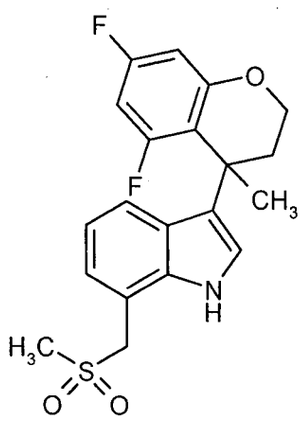
El compuesto del título se preparó partiendo de 162 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 192 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 209. Se obtuvieron 164 mg (93 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,59 (t, 6H), 2,11-2,27 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,00 min; EM (IEneg): m/z = 406 $[M–H]^-$.

Ejemplo 218

3-(5,7-Difluoro-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il)-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



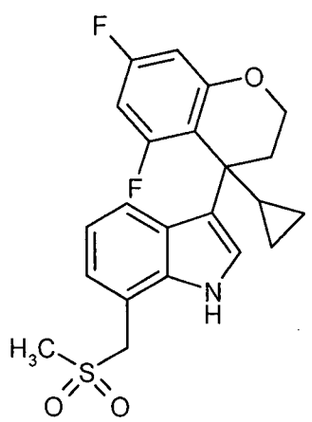
Se introdujeron 510 mg (1,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 193 en 50 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 700 mg (2,84 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 5 ml de metanol, y la solución se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de eliminar los disolventes en un evaporador rotatorio, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 386 mg (70 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,83-1,93 (m, 4H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 4,10-4,24 (m, 2H), 4,72 (c, 2H), 6,51-6,59 (m, 1H), 6,63-6,69 (m, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,13 min; EM (IEneg): m/z = 390 $[M–H]^-$.

Ejemplo 219

3-(4-Ciclopropil-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il)-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



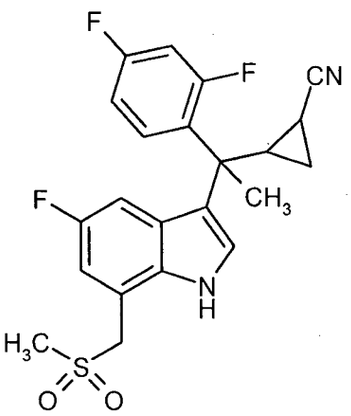
Se introdujeron 65 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 194 en 10 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 83 mg (0,34 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 48 mg (68 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,09-0,19 (m, 1H), 0,45-0,57 (m, 2H), 0,68-0,79 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,51-6,66 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,17 min; EM (IEneg): m/z = 416 $[M–H]^-$.

Ejemplo 220

2-[1-(2,4-Difluorofenil)-1-{5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}etil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



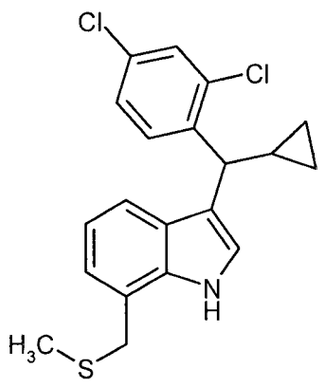
Se añadieron 63,1 mg (0,26 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 50,0 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 195 en 5 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 40,1 mg (74 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 0,6 H), 7,59 - 7,67 (m, 0,4 H), 7,50 (d, 0,6 H), 7,45 (d, 0,4 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 1 H), 6,90 - 6,98 (m, 1 H), 6,32 (d, 0,4 H), 6,23 (d, 0,6 H), 4,69 - 4,79 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 1,62 (s, 1,8 H), 1,58 (s, 1,2 H), 1,47 - 1,53 (m, 0,6 H), 1,40 - 1,46 (m, 0,4 H), 1,32 - 1,39 (m, 1 H), 0,94 - 1,02 (m, 0,4 H), 0,76 - 0,85 (m, 0,6 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,17 min; EM (IEneg): m/z = 431 $[M-H]^-$.

Ejemplo 221

3-[Ciclopropil(2,4-diclorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



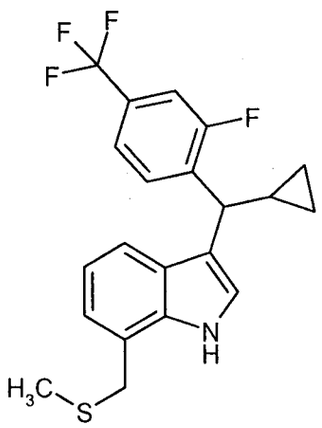
Se añadieron 0,2 ml (2,76 mmol) de ácido trifluoroacético a 500 mg (2,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 147A y 408 mg (2,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 32 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 342 mg (35 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 6,82 (t, 1 H), 3,87 - 3,97 (m, 3 H), 1,94 (s, 3 H), 1,48 - 1,58 (m, 1 H), 0,64 - 0,73 (m, 1 H), 0,45 - 0,53 (m, 1 H), 0,22 - 0,35 (m, 2 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,60 min; EM (IEneg): m/z = 374 $[M-H]^-$.

Ejemplo 222

3-{Ciclopropil[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



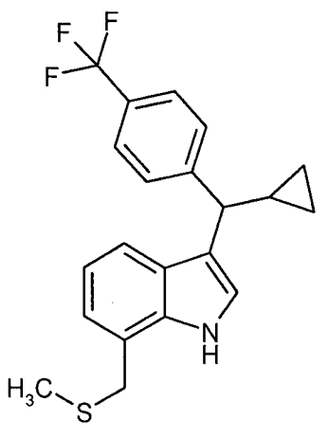
Se añadieron 0,66 ml (8,61 mmol) de ácido trifluoroacético a 1,68 g (7,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 148A y 1,27 g (7,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 80 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Ésta se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 98/2) y HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 80,0 mg (3 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 6,82 (t, 1 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,78 (d, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,55 - 1,66 (m, 1 H), 0,65 - 0,74 (m, 1 H), 0,48 - 0,57 (m, 1 H), 0,31 - 0,38 (m, 1 H), 0,21 - 0,28 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,43 min; EM (IEneg): m/z = 392 $[M–H]^-$.

Ejemplo 223

3-{Ciclopropil[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



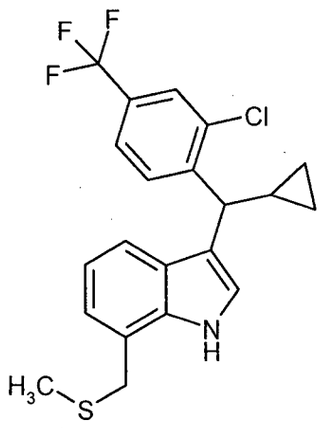
Se añadieron 0,76 ml (9,82 mmol) de ácido trifluoroacético a 1,77 g (8,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 149A y 1,45 g (8,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 91 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Ésta se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 98/2) y HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 890 mg (29 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 2 H), 7,52 - 7,57 (m, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 6,79 (t, 1 H), 3,89 - 3,97 (m, 2 H), 3,50 (d, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,45 - 1,58 (m, 1 H), 0,62 - 0,71 (m, 1 H), 0,49 - 0,57 (m, 1 H), 0,24 - 0,36 (m, 2 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,62 min; EM (IEneg): m/z = 374 $[M–H]^-$.

Ejemplo 224

3-{[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil](ciclopropil)metil}-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



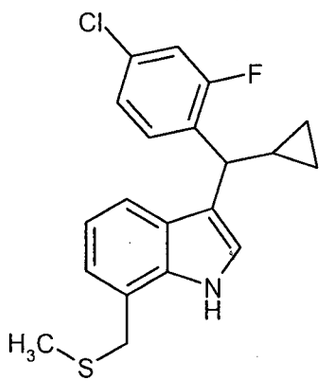
Se añadieron 2,6 ml (33,8 mmol) de ácido trifluoroacético a 7,07 g (28,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 150A y 5,00 g (28,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 620 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Ésta se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: tolueno/acetato de etilo 98/2) y HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 960 mg (7 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 6,82 (t, 1 H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 3,52 (d, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,49 - 1,61 (m, 1 H), 0,62 - 0,71 (m, 1 H), 0,49 - 0,59 (m, 1 H), 0,24 - 0,39 (m, 2 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,45 min; EM (IEneg): m/z = 408 $[M–H]^-$.

Ejemplo 225

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



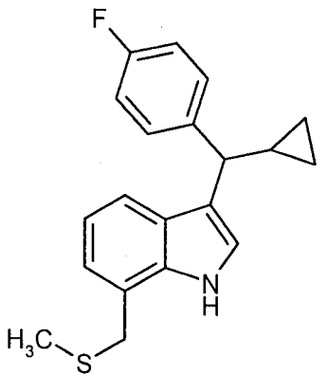
Se añadieron 0,13 ml (1,73 mmol) de ácido trifluoroacético a 256 mg (1,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 290 mg (1,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 151A en 20 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 273 mg (51 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 3 H), 7,19 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 6,81 (t, 1 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 3,69 (d, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,49 - 1,61 (m, 1 H), 0,62 - 0,72 (m, 1 H), 0,46 - 0,55 (m, 1 H), 0,27 - 0,35 (m, 1 H), 0,18 - 0,26 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,45 min; EM (IEneg): m/z = 358 $[M–H]^-$.

Ejemplo 226

3-[Ciclopropil(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



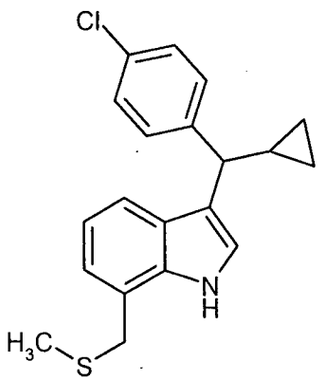
Se añadieron 188 mg (1,13 mmol) de ciclopropil(4-fluorofenil)metanol y 0,10 ml (1,35 mmol) de ácido trifluoroacético a 200 mg (1,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 13 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min, el disolvente se eliminó a vacío y, a continuación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 267 mg (73 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,19-0,33 (m, 2H), 0,46-0,56 (m, 1H), 0,58-0,67 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 3,40 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,78 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 7,30-7,39 (m, 3H), 11,0 (s, 1H).

CG-EM (Procedimiento 7): Tr = 9,72 min; EM (IIEpos): m/z = 325 $[M]^+$.

Ejemplo 227

3-[(4-Clorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



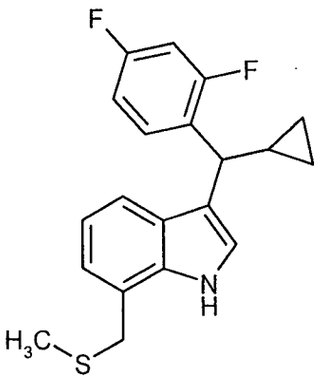
Se añadieron 515 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 153A y 0,26 ml (3,39 mmol) de ácido trifluoroacético a 500 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, el disolvente se eliminó a vacío y, a continuación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 500 mg (50 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,20-0,33 (m, 2H), 0,46-0,56 (m, 1H), 0,59-0,68 (m, 1H), 1,41-1,53 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 3,40 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,78 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,61 min; EM (IEneg): m/z = 340 $[M–H]^-$.

Ejemplo 228

3-[Ciclopropil(2,4-difluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



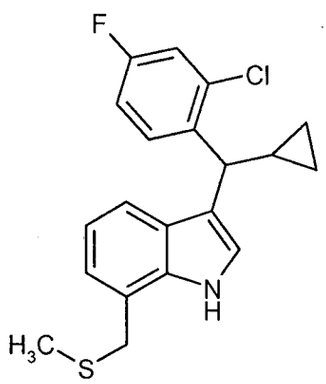
El compuesto del título se preparó partiendo de 300 mg (1,69 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 312 mg (1,69 mmol) del compuesto del Ejemplo 154A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 227. Se obtuvieron 170 mg (29 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,17-0,34 (m, 2H), 0,46-0,55 (m, 1H), 0,62-0,71 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 3,68 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,81 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14 (dt, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,56 min; EM (IEneg): m/z = 342 $[M–H]^-$.

Ejemplo 229

3-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



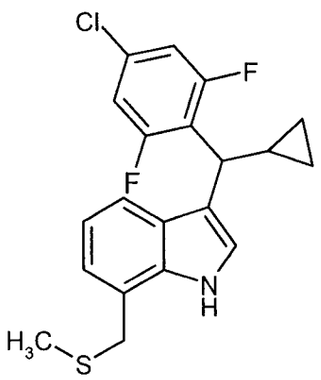
El compuesto del título se preparó partiendo de 500 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 566 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 155A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 227. Se obtuvieron 394 mg (39 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,22-0,34 (m, 2H), 0,44-0,53 (m, 1H), 0,63-0,72 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 3,88-3,97 (m, 3H), 6,81 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,12 (dt, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,42 min; EM (IEneg): m/z = 358 $[M-H]^-$.

Ejemplo 230

3-[(4-Cloro-2,6-difluorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



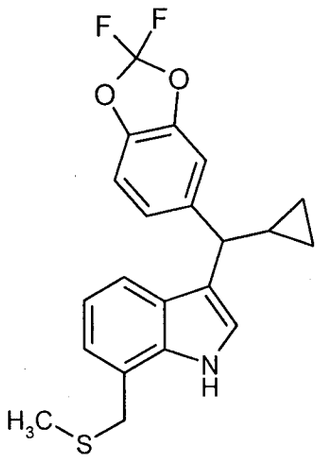
Se añadieron 617 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 156A y 0,26 ml (3,39 mmol) de ácido trifluoroacético a 500 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, el disolvente se eliminó a vacío y, a continuación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 155 mg (14 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,12-0,21 (m, 1H), 0,34-0,43 (m, 1H), 0,48-0,57 (m, 1H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 3,61 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,66 min; EM (IEneg): m/z = 376 $[M–H]^-$.

Ejemplo 231

3-[Ciclopropil(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



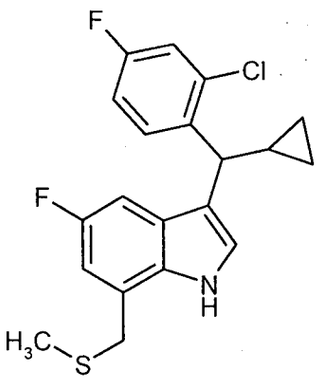
El compuesto del título se preparó partiendo de 500 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 644 mg (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 157A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 227. Una diferencia fue que la agitación se realizó a TA durante 45 min. Se obtuvieron 661 mg (60 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,21-0,35 (m, 2H), 0,46-0,56 (m, 1H), 0,60-0,69 (m, 1H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 3,42 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,63 min; EM (IEneg): m/z = 386 $[M–H]^-$.

Ejemplo 232

3-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



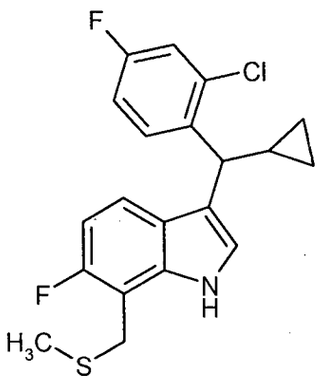
El compuesto del título se preparó partiendo de 200 mg (1,02 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A y 206 mg (1,02 mmol) del compuesto del Ejemplo 156A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 227. Se obtuvieron 247 mg (64 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,19-0,37 (m, 2H), 0,45-0,54 (m, 1H), 0,63-0,72 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 3,68 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,15 (dt, 1H), 7,39 (dt, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,41 min; EM (IEneg): m/z = 376 $[M–H]^-$.

Ejemplo 233

3-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



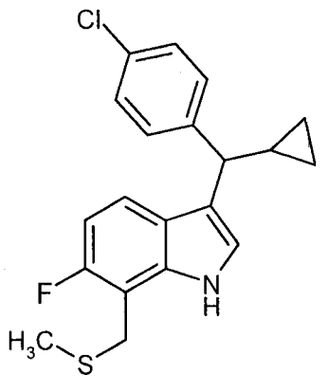
Se añadieron 514 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 156A y 0,24 ml (3,07 mmol) de ácido trifluoroacético a 500 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y, a continuación, el producto bruto se purificó tres veces por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y una vez por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10/1). Se obtuvieron 404 mg (41 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,21-0,35 (m, 2H), 0,44-0,53 (m, 1H), 0,64-0,74 (m, 1H), 1,46-1,57 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 3,91 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,14 (dt, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,15 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 378 $[M+H]^+$.

Ejemplo 234

3-[(4-Clorofenil)(ciclopropil)metil]-6-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



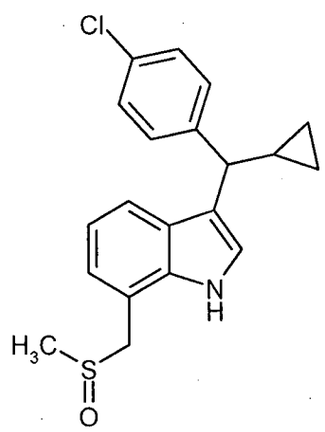
El compuesto del título se preparó partiendo de 500 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A y 468 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 153A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 233. Se obtuvieron 411 mg (44 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,20-0,32 (m, 2H), 0,46-0,55 (m, 1H), 0,60-0,68 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 3,39 (d, 1H), 3,96 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,41 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 5,09 min; DCI-EM (IEpos): m/z = 360 $[M+H]^+$.

Ejemplo 235

3-[(4-Clorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



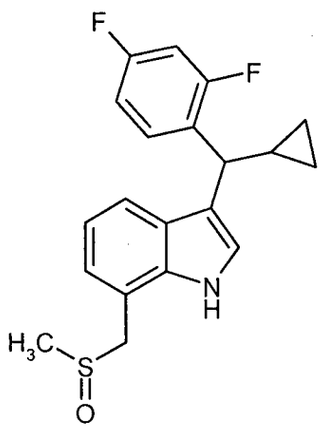
Se introdujeron 100 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 227 en 15 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 72 mg (0,29 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 135 mg del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,20-0,34 (m, 2H), 0,47-0,56 (m, 1H), 0,59-0,68 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 2,47-2,53 (s, 3H), 3,41 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,16 min; EM (IEneg): m/z = 356 $[M–H]^-$.

Ejemplo 236

3-[Ciclopropil(2,4-difluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 50 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 228 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 235. Se obtuvieron 43 mg (82 % del teórico) del compuesto deseado

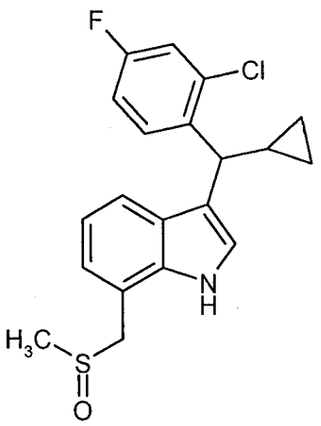
como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,18-0,36 (m, 2H), 0,46-0,56 (m, 1H), 0,62-0,72 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,69 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,12 min; EM (IEneg): m/z = 358 $[M–H]^-$.

Ejemplo 237

3-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



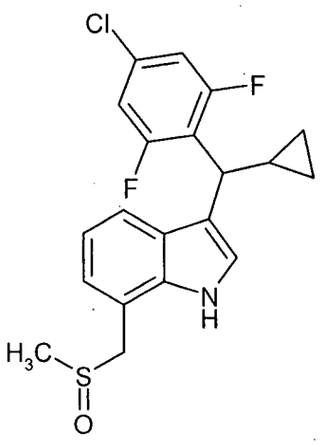
El compuesto del título se preparó partiendo de 65 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 229 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 235. Se obtuvieron 68 mg (100 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,22-0,35 (m, 2H), 0,44-0,54 (m, 1H), 0,63-0,73 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,35 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,36-7,49 (m, 3H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,19 min; EM (IEneg): m/z = 374 $[M–H]^-$.

Ejemplo 238

3-[(4-Cloro-2,6-difluorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



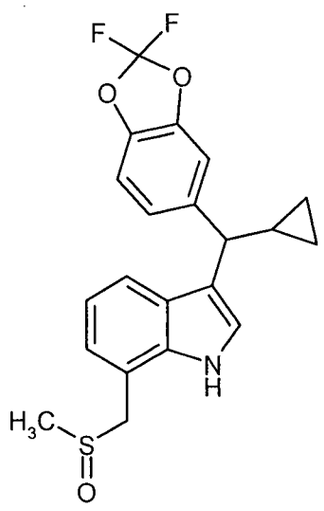
El compuesto del título se preparó partiendo de 150 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 230 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 235. Se obtuvieron 75 mg (77 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,12-0,22 (m, 1H), 0,35-0,44 (m, 1H), 0,48-0,57 (m, 1H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,71-1,83 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 3,62 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,35 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,21 min; EM (IEneg): m/z = 392 $[M–H]^-$.

Ejemplo 239

3-[Ciclopropil(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



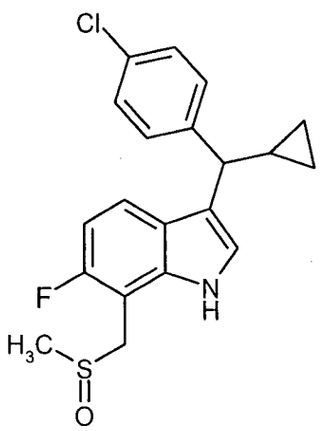
El compuesto del título se preparó partiendo de 100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 231 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 235. Se obtuvieron 92 mg (88 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,21-0,36 (m, 2H), 0,47-0,56 (m, 1H), 0,60-0,69 (m, 1H), 1,45-1,55 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 3,44 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,35 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,17 (t, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,19 min; EM (IEneg): m/z = 402 $[M–H]^-$.

Ejemplo 240

3-[(4-Clorofenil)(ciclopropil)metil]-6-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



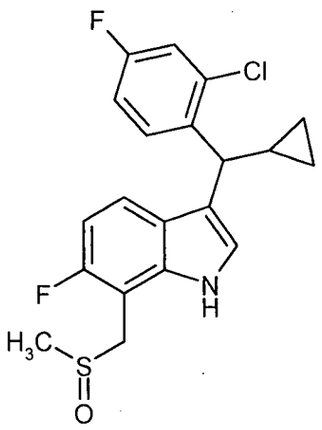
El compuesto del título se preparó partiendo de 119 mg (0,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 234 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 196. Una diferencia fue que la agitación se realizó a 0°C durante 2 h, seguido por calentamiento hasta TA. Se obtuvieron 92 mg (74 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,21-0,33 (m, 2H), 0,47-0,56 (m, 1H), 0,59-0,68 (m, 1H), 1,39-1,50 (m, 1H), 2,58 (d, 3H), 3,40 (d, 1H), 4,27-4,37 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,44-7,47 (m, 1H), 11,2 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,61 min; EM (IEpos): m/z = 376 $[M+H]^+$.

Ejemplo 241

3-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-6-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



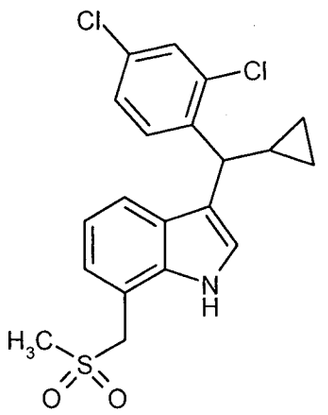
El compuesto del título se preparó partiendo de 115 mg (0,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 233 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 196. Una diferencia fue que la agitación se realizó a 0°C durante 2 h, seguido por calentamiento hasta TA. Se obtuvieron 85 mg (71 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,21-0,36 (m, 2H), 0,44-0,54 (m, 1H), 0,63-0,73 (m, 1H), 1,46-1,57 (m, 1H), 2,58 (d, 3H), 3,92 (d, 1H), 4,27-4,37 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 7,07-7,17 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 3H), 11,2 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,67 min; EM (IEpos): m/z = 394 $[M+H]^+$.

Ejemplo 242

3-[Ciclopropil(2,4-diclorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



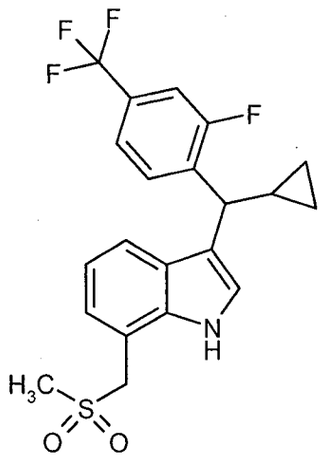
Se añadieron 361 mg (1,46 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 290 mg (0,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 221 en 43 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 205 mg (65 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 2 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 3,95 (d, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 0,65 - 0,73 (m, 1 H), 0,45 - 0,54 (m, 1 H), 0,22 - 0,37 (m, 2 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,37 min; EM (IEneg): m/z = 406 $[M–H]^-$.

Ejemplo 243

3-{Ciclopropil[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



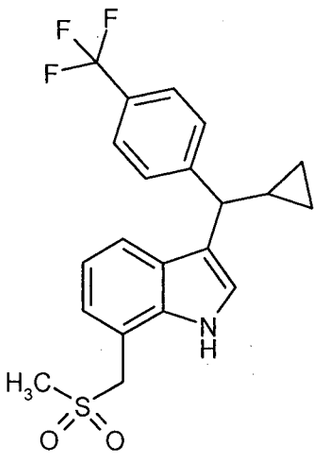
Se añadieron 53,6 mg (0,22 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 45,0 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 222 en 15 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 22,0 mg (45 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 3,79 (d, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,55 - 1,67 (m, 1 H), 0,65 - 0,74 (m, 1 H), 0,49 - 0,58 (m, 1 H), 0,32 - 0,40 (m, 1 H), 0,21 - 0,29 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,44 min; EM (IEneg): m/z = 424 $[M–H]^-$.

Ejemplo 244

3-{Ciclopropil[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



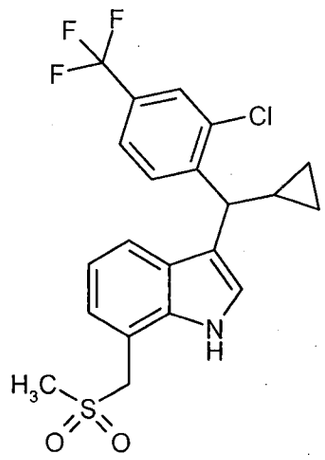
Se añadieron 233 mg (0,95 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 187 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 223 en 50 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 112 mg (55 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 2 H), 7,52 - 7,57 (m, 2 H), 7,51 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 3,52 (d, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 0,63 - 0,71 (m, 1 H), 0,49 - 0,57 (m, 1 H), 0,25 - 0,37 (m, 2 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,41 min; EM (IEneg): m/z = 406 $[M–H]^-$.

Ejemplo 245

3-{[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil](ciclopropil)metil}-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



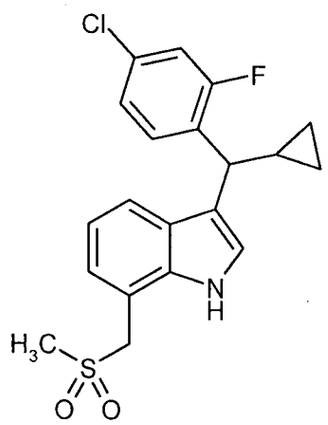
Se añadieron 61,8 mg (0,25 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 54,1 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 224 en 15 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 40,0 mg (69 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,53 - 1,64 (m, 1 H), 0,67 - 0,76 (m, 1 H), 0,47 - 0,56 (m, 1 H), 0,33 - 0,41 (m, 1 H), 0,25 - 0,33 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,29 min; EM (IEneg): m/z = 440 $[M–H]^-$.

Ejemplo 246

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



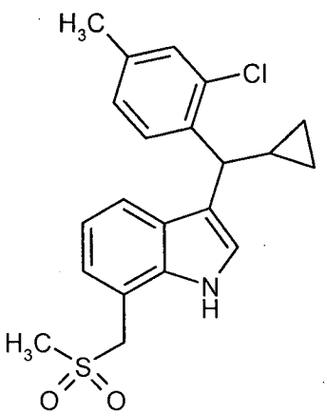
Se añadieron 250 mg (1,01 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza a 192 mg (0,53 mmol) del compuesto del Ejemplo 225 en 30 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 123 mg (56 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 3,71 (d, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,50 - 1,61 (m, 1 H), 0,63 - 0,73 (m, 1 H), 0,47 - 0,56 (m, 1 H), 0,28 - 0,36 (m, 1 H), 0,18 - 0,27 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,30 min; EM (IEneg): m/z = 390 $[M–H]^-$.

Ejemplo 247

3-[(2-Cloro-4-metilfenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



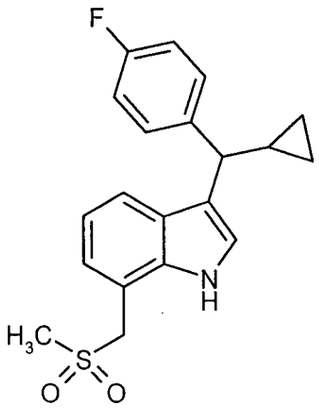
Se añadieron 135 mg (0,61 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,07 ml (0,92 mmol) de ácido trifluoroacético a 132 mg (0,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A y 100 mg (0,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 152A en 5 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 29,0 mg (15 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,0 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,90 (t, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 3,92 (d, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H), 0,63 - 0,73 (m, 1 H), 0,43 - 0,51 (m, 1 H), 0,23 - 0,34 (m, 2 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,43 min; EM (IEneg): m/z = 386 $[M–H]^-$.

Ejemplo 248

3-[Ciclopropil(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



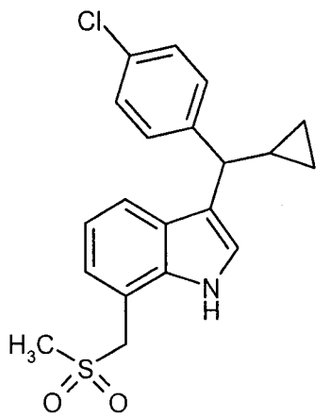
Se introdujeron 160 mg (0,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 226 en 33 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 242 mg (0,49 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 118 mg (67 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,21-0,33 (m, 2H), 0,47-0,56 (m, 1H), 0,59-0,68 (m, 1H), 1,42-1,53 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,42 (d, 1H), 4,72 (c, 2H), 6,87 (t, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,15 min; EM (IEneg): m/z = 356 $[M–H]^-$.

Ejemplo 249

3-[(4-Clorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



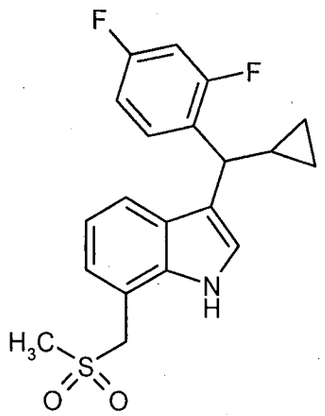
Se introdujeron 350 mg (1,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 227 en 40 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 505 mg (1,20 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 5 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 243 mg (63 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,21-0,34 (m, 2H), 0,47-0,56 (m, 1H), 0,60-0,69 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,42 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,88 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,21 min; EM (IEneg): m/z = 372 $[M–H]^-$.

Ejemplo 250

3-[Ciclopropil(2,4-difluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



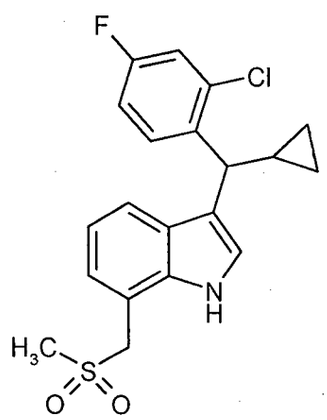
El compuesto del título se preparó partiendo de 80 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 228 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 249. Se obtuvieron 62 mg (66 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,18-0,35 (m, 2H), 0,47-0,56 (m, 1H), 0,63-0,72 (m, 1H), 1,50-1,621 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,69 (d, 1H), 4,72 (c, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,98 (dt, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 7,37-7,47 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,17 min; EM (IEneg): m/z = 374 $[M–H]^-$.

Ejemplo 251

3-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



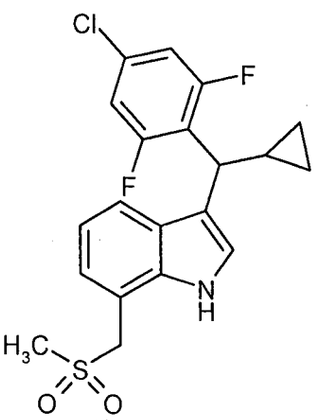
El compuesto del título se preparó partiendo de 285 mg (0,79 mmol) del compuesto del Ejemplo 229 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 249. Una diferencia fue que la solución de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico antes de purificar. Se obtuvieron 219 mg (71 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,22-0,36 (m, 2H), 0,45-0,54 (m, 1H), 0,64-0,73 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 4,72 (c, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,06-7,21 (m, 3H), 7,39 (dd, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,23 min; EM (IEneg): m/z = 390 $[M–H]^-$.

Ejemplo 252

3-[(4-Cloro-2,6-difluorofenil)(ciclopropil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



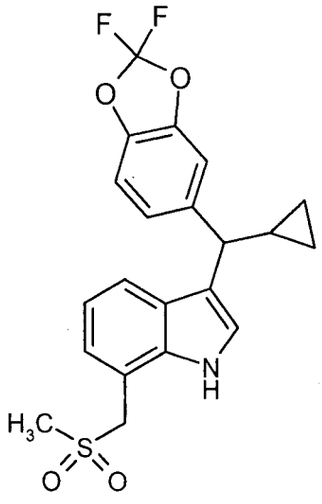
Se añadieron 104 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 156A y 0,04 ml (0,57 mmol) de ácido trifluoroacético a 100 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min, el disolvente se eliminó a vacío y, a continuación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 100 mg (51 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,13-0,22 (m, 1H), 0,36-0,44 (m, 1H), 0,48-0,58 (m, 1H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,62 (d, 1H), 4,73 (c, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,25 min; EM (IEneg): m/z = 408 $[M-H]^-$.

Ejemplo 253

3-[Ciclopropil(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 500 mg (1,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 231 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 249. Una diferencia fue que la solución de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico antes de purificar. Se obtuvieron 311 mg (57 % del teórico) del compuesto deseado.

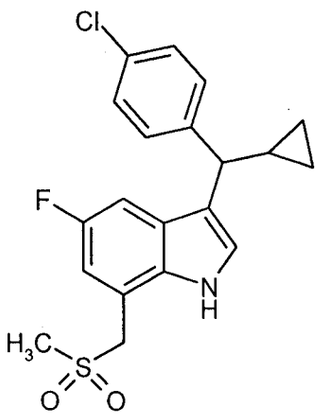
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,22-0,36 (m, 2H), 0,47-0,56 (m, 1H), 0,61-0,70 (m, 1H), 1,45-1,56 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,44 (d, 1H), 4,72 (c, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,36 (d, 1H),

7,49 (d, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,42 min; EM (IEneg): m/z = 418 $[M–H]^-$.

Ejemplo 254

3-[(4-Clorofenil)(ciclopropil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 64 mg (0,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 153A y 0,03 ml (0,42 mmol) de ácido trifluoroacético a 80 mg (0,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A en 2,5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min, el disolvente se eliminó a vacío y, a continuación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 110 mg (80 % del teórico) del compuesto del título.

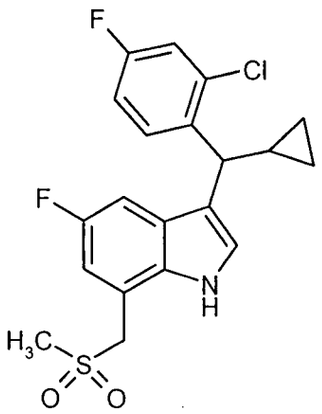
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,21-0,31 (m, 2H), 0,48-0,55 (m, 1H), 0,60-0,68 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,40 (d, 1H), 4,75 (c, 2H), 6,88-6,99 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,22 min; EM (IEneg): m/z = 390 $[M–H]^-$.

Ejemplo 255

3-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-

indol

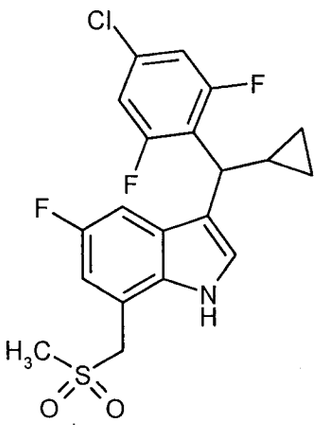


El compuesto del título se preparó partiendo de 180 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 232 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 249. Se obtuvieron 145 mg (74 % del teórico) del compuesto deseado. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,19-0,28 (m, 1H), 0,30-0,38 (m, 1H), 0,46-0,54 (m, 1H), 0,64-0,72 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,87 (d, 1H), 4,75 (c, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,16 (dt, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,24 min; EM (IEneg): m/z = 408 $[M–H]^-$.

Ejemplo 256

3-[(4-Cloro-2,6-difluorofenil)(ciclopropil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



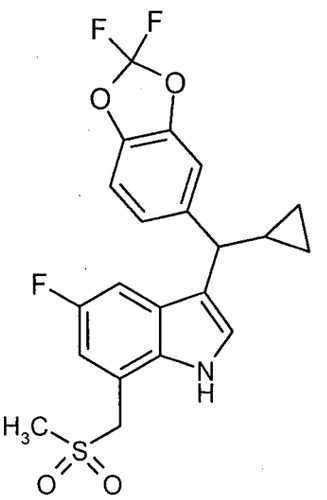
Se añadieron 96 mg (0,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 156A y 0,04 ml (0,53 mmol) de ácido trifluoroacético a 100 mg (0,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min, el disolvente se eliminó a vacío y, a continuación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 162 mg (86 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,12-0,21 (m, 1H), 0,38-0,48 (m, 1H), 0,48-0,57 (m, 1H), 0,69-0,79 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 4,75 (c, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,46 min; EM (IEneg): m/z = 426 $[M–H]^-$.

Ejemplo 257

3-[Ciclopropil(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



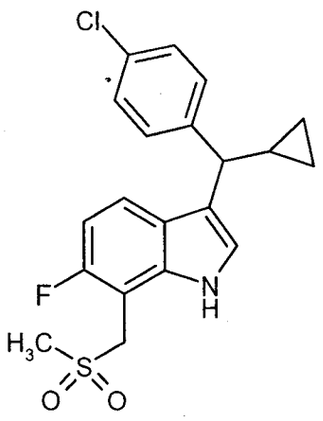
Se añadieron 100 mg (0,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 157A y 0,04 ml (0,53 mmol) de ácido trifluoroacético a 100 mg (0,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min, el disolvente se eliminó a vacío y, a continuación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 151 mg (78 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,21-0,34 (m, 2H), 0,47-0,55 (m, 1H), 0,60-0,69 (m, 1H), 1,46-1,57 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,42 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,22 min; EM (IEneg): m/z = 436 $[M–H]^-$.

Ejemplo 258

3-[(4-Clorofenil)(ciclopropil)metil]-6-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



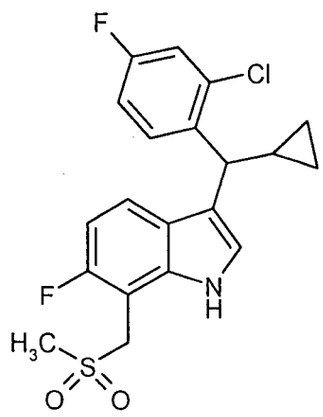
El compuesto del título se preparó partiendo de 238 mg (0,66 mmol) del compuesto del Ejemplo 234 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 209. Se obtuvieron 144 mg (55 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,22-0,33 (m, 2H), 0,47-0,56 (m, 1H), 0,60-0,68 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,41 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,79 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,47 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,66 min; EM (IEpos): m/z = 392 $[M+H]^+$.

Ejemplo 259

3-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-6-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



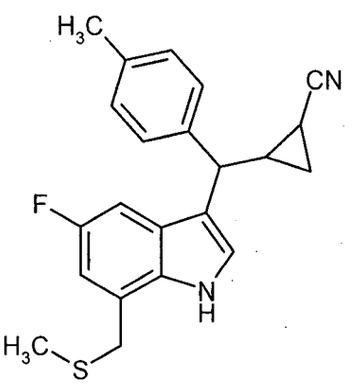
El compuesto del título se preparó partiendo de 230 mg (0,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 233 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 249. Una diferencia fue que la agitación se realizó a 0°C durante 2 h, seguido por calentamiento hasta TA. Se obtuvieron 166 mg (66 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,21-0,37 (m, 2H), 0,45-0,54 (m, 1H), 0,64-0,73 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,92 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,84 (dd, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 4,71 min; EM (IEpos): m/z = 410 $[M+H]^+$.

Ejemplo 260

2-[{5-Fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}(4-metilfenil)metil]ciclopropano-carbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 130 mg (0,59 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,05 ml (0,64 mmol) de ácido trifluoroacético a 104 mg (0,53 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A y 100 mg (0,53 mmol) del compuesto del Ejemplo 158A en 6 ml de diclorometano y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. Se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se

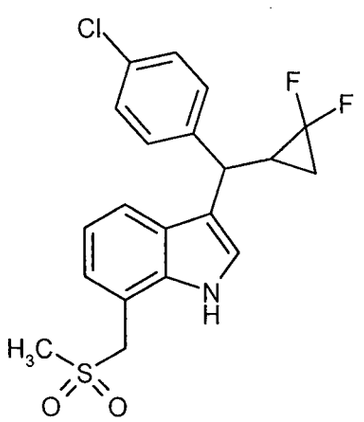
purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 39,6 mg (20 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 2 H), 7,09 - 7,13 (m, 2 H), 6,75 - 6,83 (m, 2 H), 3,87 - 3,95 (m, 2 H), 3,52 (d, 1 H), 2,21 - 2,31 (m, 4 H), 1,95 (s, 3 H), 1,63 - 1,69 (m, 1 H), 1,35 - 1,41 (m, 1 H), 1,00 - 1,06 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,25 min; EM (IEneg): m/z = 363 $[M–H]^-$.

Ejemplo 261

3-[(4-Clorofenil)(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



En tres lotes paralelos se añadieron en cada caso 3,08 g (13,9 mmol) de cloruro de indio(III) y 1,6 ml (20,9 mmol) de ácido trifluoroacético a, en cada caso, 2,54 g (11,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 159A y 2,92 g (13,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A en 125 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se diluyó en cada caso con diclorometano y se reunieron los tres lotes y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro

sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó por SFC preparativa (columna de etilpiridina; fase móvil: gradiente de dióxido de carbono/metanol; $150x10^5$ Pa; 35°C) proporcionando 995 mg (7 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(N-metacriloil-L-isoleucina 3-pentilamida), 10 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: gradiente lineal de isohexano/acetato de etilo 9:1 → 2:8 en 27 minutos; caudal: 25,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 265 nm]. Se obtuvieron 173 mg de enantiómero 261-1 y 154 mg de enantiómero 261-2.

Enantiómero 261-1:

Tr = 4,32 min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(N-metacriloil-L-isoleucina 3-pentilamida), 10 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 6:4; caudal: 2,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 265 nm].

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 2 H), 7,31 - 7,36 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 4,68 - 4,78 (m, 2 H), 3,94 (d, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,51 - 2,65 (m, 1 H), 1,56 - 1,68 (m, 1 H), 1,32 - 1,42 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,15 min; EM (IEneg): m/z = 408 [M–H]–.

Enantiómero 261-2:

Tr = 5,11 min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(N-metacriloil-L-isoleucina 3-pentilamida), 10 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 2:8; caudal: 2,0 ml/min; temperatura: TA;

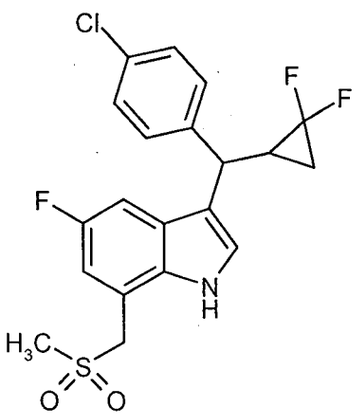
Detección UV: 265 nm].

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 4 H), 7,26 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 3,98 (d, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,51 - 2,64 (m, 1 H), 1,67 - 1,78 (m, 1 H), 1,25 - 1,37 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,16 min; EM (IEneg): m/z = 408 $[M–H]^-$.

Ejemplo 262

3-[(4-Clorofenil)(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 97,1 mg (0,44 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,05 ml (0,07 mmol) de ácido trifluoroacético a 80,0 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 159A y 100 mg (0,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A en 4 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 6,0 mg

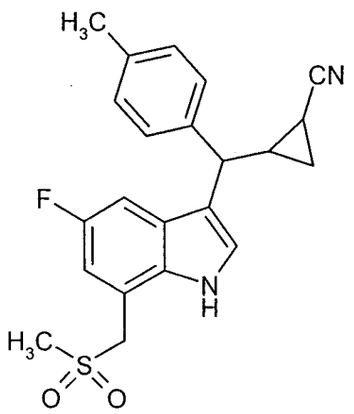
(4 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,3 (s, 1 H), 7,64 (d, 0,5 H), 7,55 (d, 0,5 H), 7,32 - 7,47 (m, 4 H), 6,96 - 7,09 (m, 2 H), 4,70 - 4,80 (m, 2 H), 3,97 (d, 0,5 H), 3,92 (d, 0,5 H), 2,93 (s, 3 H), 2,56 - 2,66 (m, 1 H), 1,56 - 1,77 (m, 1 H), 1,26 - 1,38 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,17 min; EM (IEneg): m/z = 426 $[M–H]^-$.

Ejemplo 263

2-[{5-Fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}(4-metilfenil)metil]ciclopropano-carbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



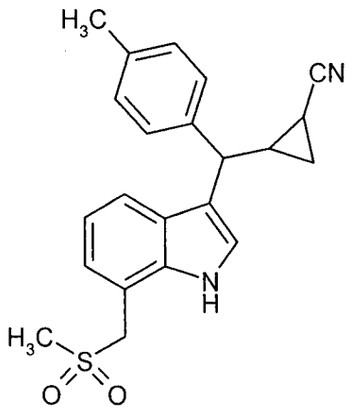
Se añadieron 3,63 g (16,4 mmol) de cloruro de indio(III) y 1,9 ml (24,6 mmol) de ácido trifluoroacético a 4,23 g (16,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A y 2,56 g (13,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 158A en argón en 300 ml de 1,2-dicloroetano y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. Se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 3,16 g (49 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 2 H), 6,89 - 7,01 (m, 2 H), 4,69 - 4,80 (m, 2 H), 3,57 (d, 0,5 H), 3,54 (d, 0,5 H), 2,92 (d, 1,5 H), 2,91 (d, 1,5 H), 2,22 - 2,32 (m, 1 H), 2,26 (d, 1,5 H), 2,24 (d, 1,5 H), 1,61 - 1,70 (m, 1 H), 1,35 - 1,42 (m, 0,5 H), 1,24 - 1,31 (m, 0,5 H), 1,00 - 1,08 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,06, 1,08 min; EM (IEneg): m/z = 395 $[M–H]^-$.

Ejemplo 264

2-[(4-Metilfenil){7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 195 mg (0,88 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,11 ml (1,44 mmol) de ácido trifluoroacético a 168 mg (0,80 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A y 150 mg (0,80 mmol) del compuesto del Ejemplo 158A en argón en 9 ml de diclorometano, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 100 mg (33 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de

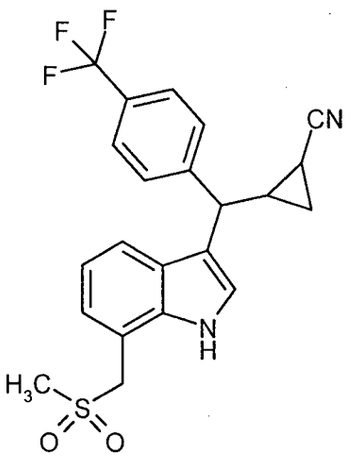
diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,11 (s, 0,5 H), 11,09 (s, 0,5 H), 7,48 (s, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 3 H), 7,05 - 7,12 (m, 3 H), 6,89 (t, 0,5 H), 6,88 (t, 0,5 H), 4,67 - 4,78 (m, 2 H), 3,60 (d, 0,5 H), 3,57 (d, 0,5 H), 2,89 (d, 1,5 H), 2,88 (d, 1,5 H), 2,20 - 2,32 (m, 1 H), 2,25 (d, 1,5 H), 2,23 (d, 1,5 H), 1,70 (dt, 0,5 H), 1,64 (dt, 0,5 H), 1,39 (dt, 0,5 H), 1,27 (dt, 0,5 H), 1,01 - 1,10 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,04, 1,06 min; EM (IEneg): m/z = 377 $[M–H]^-$.

Ejemplo 265

2-({7-[(Metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}[4-(trifluorometil)fenil]metil)ciclopropano-carbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 1,05 g (4,75 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,55 ml (7,12 mmol) de ácido trifluoroacético a 954 mg (3,96 mmol) del compuesto del Ejemplo 160A y 1,02 g (4,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A en 60 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de

acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 197 mg (12 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,20 (s, 0,5 H), 11,18 (s, 0,5 H), 7,54 - 7,71 (m, 5 H), 7,23 (d, 0,5 H), 7,21 (d, 0,5 H), 7,12 (d, 0,5 H), 7,10 (d, 0,5 H), 6,92 (t, 0,5 H), 6,91 (t, 0,5 H), 4,68 - 4,79 (m, 2 H), 3,77 (d, 0,5 H), 3,75 (d, 0,5 H), 2,90 (s, 1,5 H), 2,89 (s, 1,5 H), 2,31 - 2,42 (m, 1 H), 1,77 - 1,84 (m, 0,5 H), 1,69 - 1,76 (m, 0,5 H), 1,39 - 1,46 (m, 0,5 H), 1,28 - 1,34 (m, 0,5 H), 1,06 - 1,18 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,09, 1,11 min; EM (IEneg): m/z = 431 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa inicialmente en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm] y después por separación en RP18 isocrática con acetonitrilo/agua 1:1.

Enantiómero 265-1:

Tr = 5,54 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm].

Tr = 7,99 min [columna: Reprosil C18, 10 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: acetonitrilo/agua 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 210 nm].

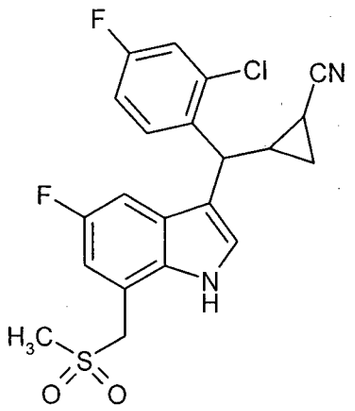
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 2 H), 7,58 - 7,62 (m, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 3,75 (d, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,31 - 2,41 (m, 1 H), 1,81 (dt, 1 H),

1,43 (dt, 1 H), 1,10 (ddd, 1 H).

Rendimiento: 12,0 mg

Ejemplo 266

2-[(2-Cloro-4-fluorofenil){5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 1,62 g (7,31 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,92 ml (12,0 mmol) de ácido trifluoroacético a 1,89 g (6,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A con una pureza del 80 % y 1,50 g (6,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 161A en argón en 75 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC SFC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 1,65 g (57 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,30 (s, 0,5 H), 11,28 (s, 0,5 H), 7,68 (dd, 0,5 H), 7,61 (dd, 0,5 H), 7,52 (d, 0,5 H), 7,46 (d, 0,5 H), 7,44 (dd, 0,5 H), 7,41 (dd, 0,5 H), 7,26 (dt, 0,5 H), 7,21 (dt, 0,5 H), 6,97 - 7,07 (m, 2 H), 4,70 -

4,80 (m, 2 H), 4,07 (d, 0,5 H), 4,04 (d, 0,5 H), 2,93 (s, 1,5 H), 2,92 (s, 1,5 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 1,88 - 1,94 (m, 0,5 H), 1,54 - 1,60 (m, 0,5 H), 1,38 - 1,45 (m, 0,5 H), 1,27 - 1,34 (m, 0,5 H), 1,19 - 1,26 (m, 0,5 H), 0,94 - 1,01 (m, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,08, 1,10 min; EM (IEneg): m/z = 433 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(N-metacriloil-L-isoleucina 3-pentilamida), 10 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: gradiente de etapas isohexano/acetato de etilo 1:9 (15,7 minutos) → 0:100 (6 minutos); caudal: 80,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 265 nm].

Enantiómero 266-1:

Tr = 3,62 min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(N-metacriloil-L-isoleucina 3-pentilamida), 10 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: acetato de etilo; caudal: 2,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 265 nm].

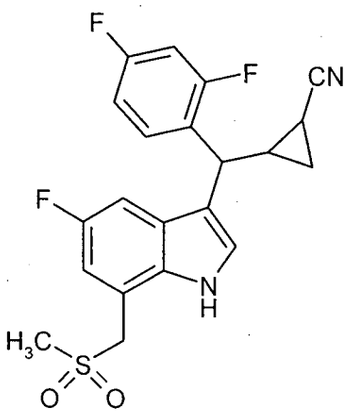
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,3 (s, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 7,26 (dt, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 4,70 - 4,80 (m, 2 H), 4,04 (d, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 1,54 - 1,60 (m, 1 H), 1,38 - 1,45 (m, 1 H), 1,19 - 1,26 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,26 min; EM (IEneg): m/z = 433 $[M–H]^-$.

Rendimiento: 240 mg

Ejemplo 267

2-[(2,4-Difluorofenil){5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 96,9 mg (0,44 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,06 ml (0,72 mmol) de ácido trifluoroacético a 113 mg (0,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A con una pureza del 80 % y 100 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 162A en argón en 4 ml de diclorometano, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 69,0 mg (41 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

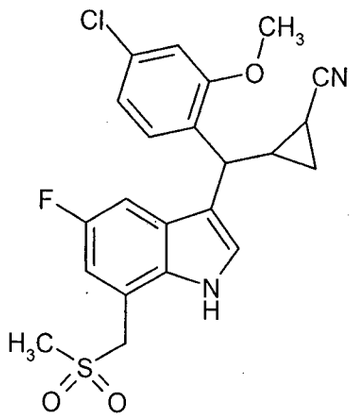
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,28 (s, 0,5 H), 11,26 (s, 0,5 H), 7,48 - 7,62 (m, 2 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 6,97 - 7,13 (m, 3 H), 4,69 - 4,80 (m, 2 H), 3,88 (d, 0,5 H), 3,85 (d, 0,5 H), 2,93 (s, 1,5 H), 2,92 (s, 1,5 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 1,80 - 1,87 (m, 0,5 H), 1,58 - 1,64 (m, 0,5 H), 1,37 - 1,44 (m, 0,5 H), 1,28 - 1,35 (m, 0,5 H), 1,14 - 1,21 (m, 0,5 H), 0,95 - 1,02 (m, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,19, 2,22 min; EM (IEneg): m/z = 417 $[M–H]^-$.

Ejemplo 268

2-[(4-Cloro-2-metoxifenil){5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-

il}metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 104 mg (0,47 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,05 ml (0,70 mmol) de ácido trifluoroacético a 93,0 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 163A y 121 mg (0,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A con una pureza del 88 % en argón en 5 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La adición de la mezcla de reacción a solución acuosa saturada de cloruro amónico estuvo seguida por extracción con diclorometano, secado sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 35,0 mg (20 % del teórico) del diastereómero 1 y 31,3 mg (18 % del teórico) del diastereómero 2 del compuesto del título.

Diastereómero 268-1:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,93 -7,00 (m, 3 H), 4,69 - 4,79 (m, 2 H), 3,93 (d, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,29 - 2,36 (m, 1 H), 1,51 (dt, 1 H), 1,36 (dt, 1 H), 1,10 (ddd, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,09 min; EM (IEneg): m/z = 445 $[M–H]^-$.

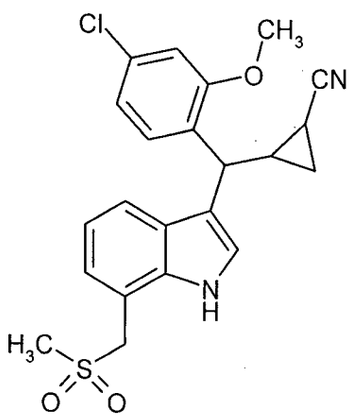
Diastereómero 268-2:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 6,91 -7,02 (m, 3 H), 4,70 - 4,80 (m, 2 H), 3,95 (d, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,29 - 2,36 (m, 1 H), 1,75 (dt, 1 H), 1,25 (dt, 1 H), 0,94 (ddd, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,11 min; EM (IEneg): m/z = 445 $[M–H]^-$.

Ejemplo 269

2-[(4-Cloro-2-metoxifenil){7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropano-carbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 104 mg (0,47 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,05 ml (0,70 mmol) de ácido trifluoroacético a 93,0 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 163A y 112 mg (0,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A con una pureza del 88 % en argón en 5 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La adición de la mezcla de reacción a solución acuosa saturada de cloruro amónico estuvo seguida por extracción con diclorometano, secado sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 30,5 mg (18 % del

teórico) del diastereómero 1 y 28,0 mg (17 % del teórico) del diastereómero 2 del compuesto del título.

Diastereómero 269-1:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,07 -7,11 (m, 2 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 4,67 - 4,76 (m, 2 H), 4,01 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 1,53 (dt, 1 H), 1,38 (dt, 1 H), 1,06 (ddd, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,07 min; EM (IEneg): m/z = 427 $[M–H]^-$.

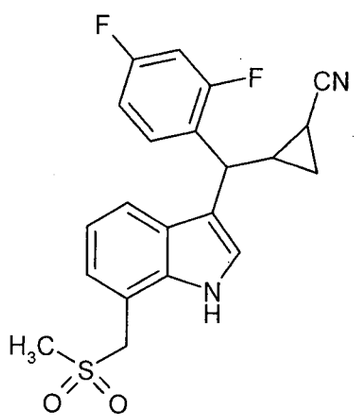
Diastereómero 269-2:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 6,88 - 6,95 (m, 2 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 1,72 (dt, 1 H), 1,25 (dt, 1 H), 0,97 (ddd, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,10 min; EM (IEneg): m/z = 445 $[M–H]^-$.

Ejemplo 270

2-[(2,4-Difluorofenil){7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropano-carbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 116 mg (0,53 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,07 ml (0,86 mmol)

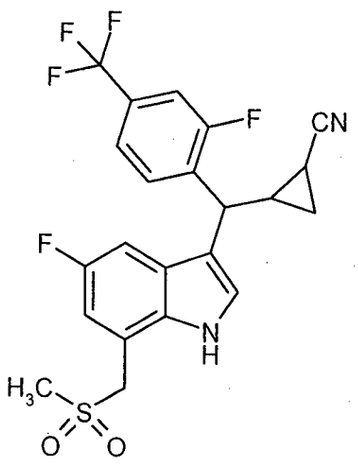
de ácido trifluoroacético a 100 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A y 120 mg (0,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 162A en argón en 5 ml de diclorometano y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. Se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 29,0 mg (15 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,17 (s, 0,5 H), 11,15 (s, 0,5 H), 7,43 - 7,57 (m, 2 H), 7,15 - 7,29 (m, 2 H), 6,99 - 7,14 (m, 2 H), 6,95 (t, 0,5 H), 6,94 (t, 0,5 H), 4,67 - 4,78 (m, 2 H), 3,92 (d, 0,5 H), 3,89 (d, 0,5 H), 2,90 (s, 1,5 H), 2,89 (s, 1,5 H), 2,34 - 2,44 (m, 1 H), 1,80 - 1,86 (m, 0,5 H), 1,60 - 1,66 (m, 0,5 H), 1,39 - 1,46 (m, 0,5 H), 1,28 - 1,35 (m, 0,5 H), 1,12 - 1,19 (m, 0,5 H), 0,97 - 1,04 (m, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,18, 1,20 min; EM (IEneg): m/z = 399 $[M–H]^-$.

Ejemplo 271

2-({5-Fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]metil)ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 1,63 g (7,35 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,85 ml (11,0 mmol) de ácido trifluoroacético a 1,59 g (6,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 164A y 1,90 g (7,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A en 100 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 763 mg (27 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,35 (s, 0,5 H), 11,32 (s, 0,5 H), 7,84 (t, 0,5 H), 7,76 (t, 0,5 H), 7,53 - 7,68 (m, 3 H), 7,13 (dd, 0,5 H), 7,09 (dd, 0,5 H), 7,03 (dd, 0,5 H), 7,00 (dd, 0,5 H), 4,70 - 4,81 (m, 2 H), 3,99 (d, 0,5 H), 3,97 (d, 0,5 H), 2,93 (s, 1,5 H), 2,92 (s, 1,5 H), 2,44 - 2,53 (m, 1 H), 1,86 - 1,93 (m, 0,5 H), 1,63 - 1,70 (m, 0,5 H), 1,38 - 1,45 (m, 0,5 H), 1,30 - 1,37 (m, 0,5 H), 1,18 - 1,25 (m, 0,5 H), 0,98 - 1,06 (m, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,41, 2,46 min; EM (IEneg): m/z = 467 $[M–H]^-$.

La separación de la mezcla de diastereómeros por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico

al 0,1 %), proporcionó 91,9 mg del diastereómero 1 del compuesto del título.

Diastereómero 271-1:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,3 (s, 1 H), 7,84 (t, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 4,70 - 4,79 (m, 2 H), 3,97 (d, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 2,44 - 2,53 (m, 1 H), 1,63 - 1,70 (m, 1 H), 1,38 - 1,45 (m, 1 H), 1,18 - 1,25 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,10 min; EM (IEneg): m/z = 467 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(N-metacriloil-L-isoleucina 3-pentilamida), 10 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: gradiente de etapas isohexano/acetato de etilo 4:6 (30 minutos) → 3:7 (30 minutos) → 0:100 (15 minutos); caudal: 80,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 265 nm].

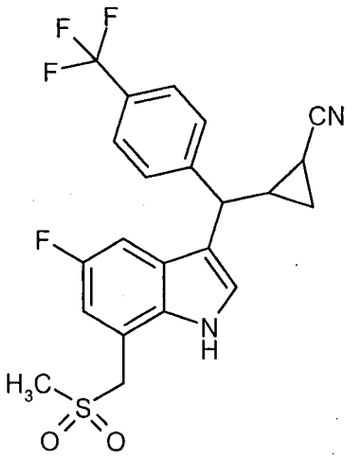
Enantiómero 271-1-1:

Tr = 7,14 min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(N-metacriloil-L-isoleucina 3-pentilamida), 10 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: acetato de etilo; caudal: 2,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 265 nm].

Rendimiento: 40,0 mg

Ejemplo 272

2-({5-Fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}[4-(trifluorometil)fenil]metil)ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 33,0 mg (0,15 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,02 ml (0,22 mmol) de ácido trifluoroacético a 30,0 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 160A y 41,4 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A con una pureza del 82 % en argón en 1 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se calentó a reflujo durante tres días. Ésta se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 12,6 mg (23 % del teórico) del diastereómero 1 y 13,2 mg (24 % del teórico) del diastereómero 2 del compuesto del título.

Diastereómero 272-1:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,3 (s, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 2 H), 7,59 - 7,66 (m, 3 H), 6,98 - 7,05 (m, 2 H), 4,70 - 4,79 (m, 2 H), 3,72 (d, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 2,35 - 2,44 (m, 1 H), 1,76 (dt, 1 H), 1,41 (dt, 1 H), 1,06 - 1,13 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,10 min; EM (IEneg): m/z = 449 $[M–H]^-$.

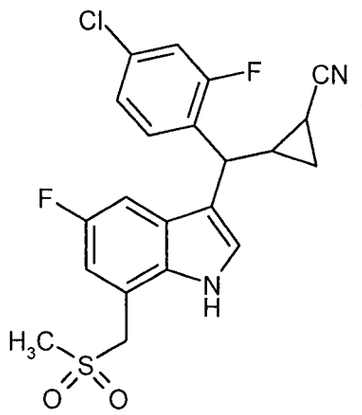
Diastereómero 272-2:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,3 (s, 1 H), 7,63 - 7,68 (m, 3 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 6,96 - 7,03 (m, 2 H), 4,71 - 4,81 (m, 2 H), 3,74 (d, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,37 - 2,45 (m, 1 H), 1,73 (dt, 1 H), 1,31 (dt, 1 H), 1,06 - 1,14 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,12 min; EM (IEneg): m/z = 449 $[M–H]^-$.

Ejemplo 273

2-[(4-Cloro-2-fluorofenil){5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 471 mg (2,13 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,25 ml (3,19 mmol) de ácido trifluoroacético a 400 mg (1,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 165A y 483 mg (2,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A en argón en 18 ml de diclorometano, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Ésta se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) y otra separación en RP18 con acetonitrilo/agua 55:45 proporcionando 131 mg (17 % del teórico) del diastereómero 1 y 127 mg (17 % del teórico) del diastereómero 2 del

compuesto del título.

Diastereómero 273-1:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,3 (s, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 4,70 - 4,79 (m, 2 H), 3,87 (d, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 1,62 (dt, 1 H), 1,41 (dt, 1 H), 1,18 (ddd, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,08 min; EM (IEneg): m/z = 433 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol/metanol (1:1)) 6:4; caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm].

Enantiómero 273-1-2:

Tr = 7,90 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/(etanol/metanol 1/1) 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm].

Rendimiento: 44,0 mg

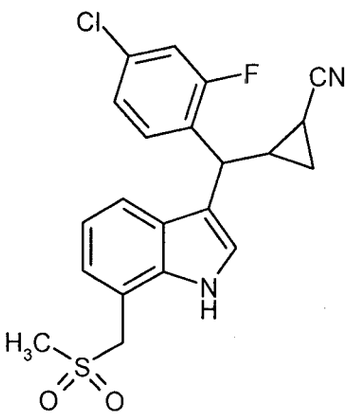
Diastereómero 273-2:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,3 (s, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 2 H), 4,70 - 4,81 (m, 2 H), 3,88 (d, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,37 - 2,46 (m, 1 H), 1,85 (dt, 1 H), 1,32 (dt, 1 H), 0,99 (dt, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,11 min; EM (IEneg): m/z = 433 $[M–H]^-$.

Ejemplo 274

2-[(4-Cloro-2-fluorofenil){7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropano-carbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 1,76 g (7,98 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,92 ml (12,0 mmol) de ácido trifluoroacético a 1,50 g (6,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 165A y 1,67 g (7,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A en argón en 69 ml de diclorometano, y la mezcla se calentó a reflujo durante tres días. Ésta se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) y otra separación con RP18 isocrática con acetonitrilo/agua 1:1 proporcionando 283 mg (10 % del teórico) del diastereómero 1 y 145 mg (5 % del teórico) del diastereómero 2 del compuesto del título.

Diastereómero 274-1:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 6,95 (t, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 3,91 (d, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,35 - 2,44 (m, 1 H), 1,64 (dt, 1 H), 1,42 (dt, 1 H), 1,17 (dt, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,09 min; EM (IEneg): m/z = 415 $[M–H]^-$.

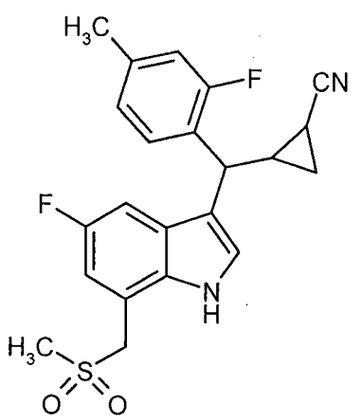
Diastereómero 274-2:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,32 - 7,51 (m, 3 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 7,13 (d, 1 H), 6,95 (t, 1 H), 4,68 - 4,79 (m, 2 H), 3,93 (d, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,34 - 2,44 (m, 1 H), 1,84 (dt, 1 H), 1,31 (dt, 1 H), 0,97 - 1,05 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,10 min; EM (IEneg): m/z = 433 $[M-H]^-$.

Ejemplo 275

2-[(2-Fluoro-4-metilfenil){5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 347 mg (1,57 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,18 ml (2,35 mmol) de ácido trifluoroacético a 268 mg (1,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 166A y 405 mg (1,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A con una pureza del 88 % en argón en 10 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %)

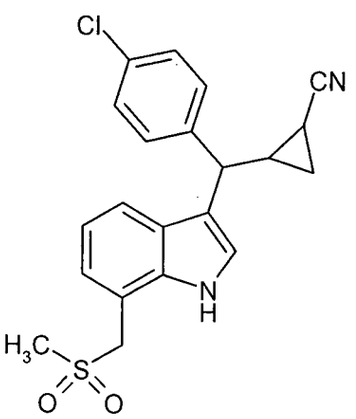
proporcionando 358 mg (66 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,26 (s, 0,5 H), 11,24 (s, 0,5 H), 7,53 (d, 0,5 H), 7,51 (d, 0,5 H), 7,38 (t, 0,5 H), 7,32 (t, 0,5 H), 6,93 - 7,04 (m, 4 H), 4,69 - 4,81 (m, 2 H), 3,84 (d, 0,5 H), 3,81 (d, 0,5 H), 2,92 (s, 1,5 H), 2,91 (s, 1,5 H), 2,32 - 2,43 (m, 1 H), 2,28 (s, 1,5 H), 2,26 (s, 1,5 H), 1,82 (dt, 0,5 H), 1,57 (dt, 0,5 H), 1,41 (dt, 0,5 H), 1,30 (dt, 0,5 H), 1,16 (ddd, 0,5 H), 0,97 (dt, 0,5 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,09, 1,11 min; EM (IEneg): m/z = 413 $[M-H]^-$.

Ejemplo 276

2-[(4-Clorofenil){7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropanocarbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 95,7 mg (0,43 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,04 ml (0,49 mmol) de ácido trifluoroacético a 83,3 mg (0,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 167A y 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A con una pureza del 53 % en argón en 5 ml de diclorometano, y la mezcla se calentó a reflujo durante tres días. Ésta se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 41,0 mg (33 % del teórico)

del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,16 (s, 0,5 H), 11,15 (s, 0,5 H), 7,52 (s, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 4 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 6,92 (t, 0,5 H), 6,90 (t, 0,5 H), 4,67 - 4,78 (m, 2 H), 3,67 (d, 0,5 H), 3,64 (d, 0,5 H), 2,90 (s, 1,5 H), 2,89 (s, 1,5 H), 2,24 - 2,35 (m, 1 H), 1,73 - 1,80 (m, 0,5 H), 1,64 - 1,71 (m, 0,5 H), 1,38 - 1,45 (m, 0,5 H), 1,26 - 1,32 (m, 0,5 H), 1,03 - 1,15 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,05, 1,08 min; EM (IEneg): m/z = 397 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol/metanol (1:1)) 1:1; caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm].

Enantiómero 276-1:

Tr = 11,19 min [columna: Daicel OD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/(etanol/metanol (1:1)) 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm].

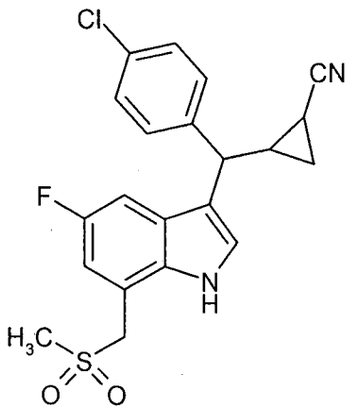
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,1 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 4 H), 7,18 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 3,64 (d, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 1,77 (dt, 1 H), 1,41 (dt, 1 H), 1,03 - 1,15 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,20 min; EM (IEneg): m/z = 397 $[M–H]^-$.

Rendimiento: 45 mg

Ejemplo 277

2-[(4-Clorofenil){5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]ciclopropano-carbonitrilo [mezcla de diastereómero trans]



Se añadieron 128 mg (0,58 mmol) de cloruro de indio(III) y 0,07 ml (0,87 mmol) de ácido trifluoroacético a 100 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 167A y 149 mg (0,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A con una pureza del 88 % en argón en 5 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Ésta se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 130 mg (65 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,29 (s, 0,5 H), 11,27 (s, 0,5 H), 7,60 (d, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 4 H), 6,94 - 7,02 (m, 2 H), 4,70 - 4,81 (m, 2 H), 3,64 (d, 0,5 H), 3,61 (d, 0,5 H), 2,93 (d, 1,5 H), 2,92 (d, 1,5 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 1,65 - 1,76 (m, 1 H), 1,36 - 1,44 (m, 0,5 H), 1,26 - 1,33 (m, 0,5 H), 1,03 - 1,11 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,24, 1,27 min; EM (IEneg): m/z = 415 $[M–H]^-$.

Se obtuvieron 410 mg del diastereómero 1 del compuesto del título en un lote

que se llevó a cabo de forma análoga y separando la mezcla de diastereómeros por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %).

Diastereómero 277-1:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,3 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 4 H), 6,94 - 7,01 (m, 2 H), 4,70 - 4,81 (m, 2 H), 3,61 (d, 1 H), 2,92 (d, 3 H), 2,27 - 2,36 (m, 1 H), 1,69 - 1,76 (m, 1 H), 1,36 - 1,43 (m, 1 H), 1,03 - 1,10 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,08 min; EM (IEneg): m/z = 415 $[M–H]^-$.

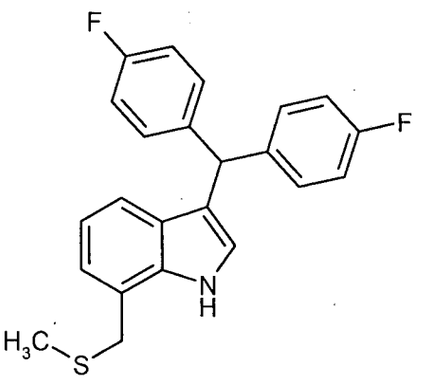
Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol/metanol (1:1) 1:1; caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando 17,0 mg de enantiómero 277-1-1.

Enantiómero 277-1-1:

Tr = 13,48 min [columna: Daicel AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/(etanol/metanol (1:1)) 1:1; caudal: 1,0 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm].

Ejemplo 278

3-[Bis(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



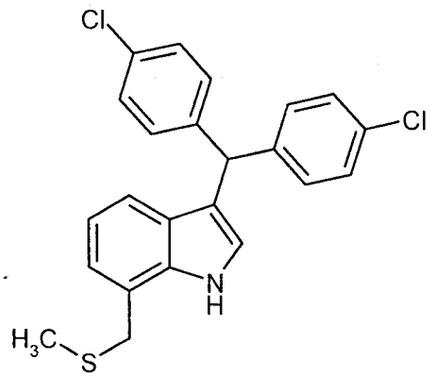
Se añadieron 1,24 g (5,64 mmol) de 4,4'-difluorobenzohidrol y 1,25 g (5,64 mmol) de cloruro de indio(III) a 1,00 g (5,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 30 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la solución de reacción se mezcló con acetato de etilo y el sólido se separó por filtración. El filtrado se mezcló con agua, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionó 0,53 g (25 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08-7,16 (m, 4H), 7,22-7,29 (m, 4H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,58 min; EM (IEneg): m/z = 378 $[M–H]^-$.

Ejemplo 279

3-[Bis(4-clorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



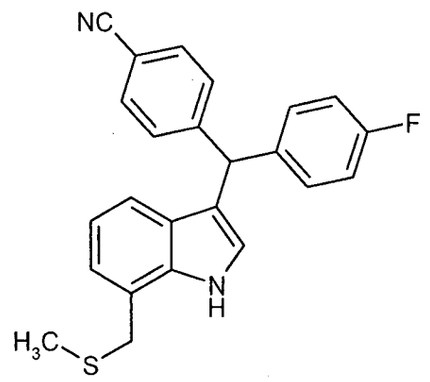
El compuesto del título se preparó partiendo de 1,50 g (8,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 2,14 g (8,46 mmol) de 4,4'-diclorobenzohidrol de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Se obtuvieron 0,94 g (27 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,24 (d, 4H), 7,36 (d, 4H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,71 min; EM (IEneg): m/z = 410 $[M–H]^-$.

Ejemplo 280

4-[(4-Fluorofenil){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó partiendo de 750 mg (4,23 mmol) del

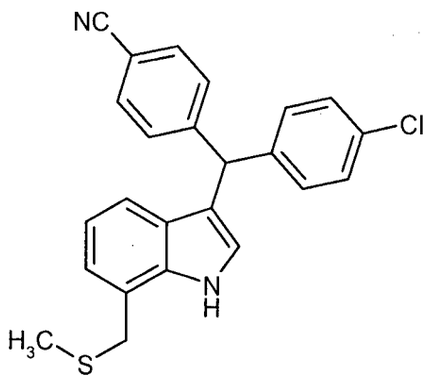
compuesto del Ejemplo 8A y 961 mg (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 173A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Se obtuvieron 276 mg (17 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,52 min; EM (IEneg): m/z = 385 $[M–H]^-$.

Ejemplo 281

4-[(4-Clorofenil){7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]benzonitrilo



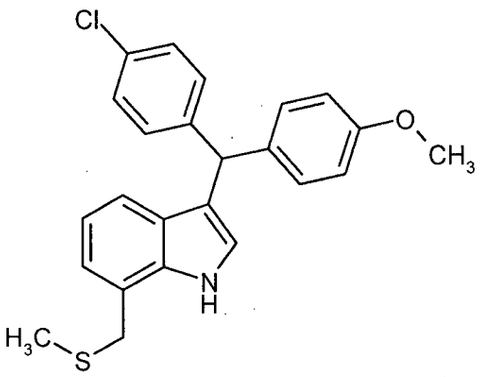
El compuesto del título se preparó partiendo de 750 mg (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 1,03 g (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 174A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Se obtuvieron 248 mg (15 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,00 min; EM (IEneg): m/z = 401 $[M–H]^-$.

Ejemplo 282

3-[(4-Clorofenil)(4-metoxifenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



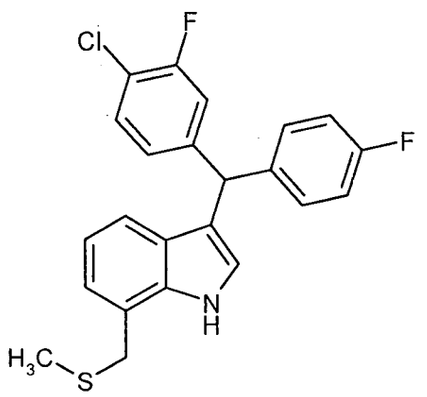
El compuesto del título se preparó partiendo de 750 mg (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 1,05 g (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 175A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Se obtuvieron 262 mg (15 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,43 min; EM (IEneg): m/z = 406 $[M–H]^-$.

Ejemplo 283

3-[(4-Cloro-3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



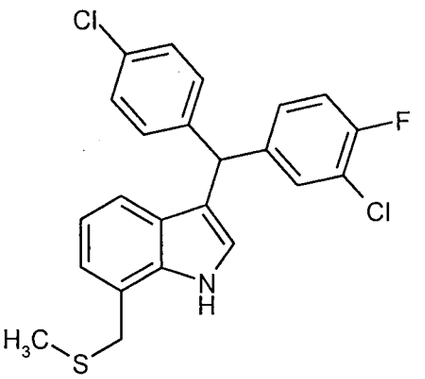
El compuesto del título se preparó partiendo de 750 mg (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 1,08 g (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 176A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Se obtuvieron 460 mg (26 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,01-7,17 (m, 3H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,51 (t, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 6): Tr = 2,94 min; EM (IEneg): m/z = 412 $[M–H]^-$.

Ejemplo 284

3-[(3-Cloro-4-fluorofenil)(4-clorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



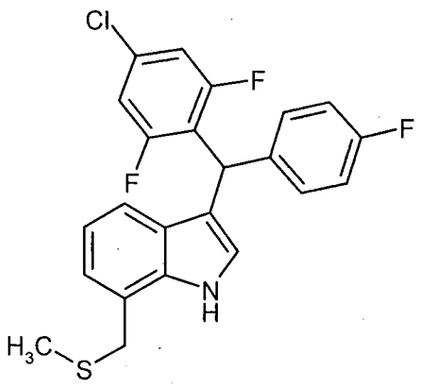
El compuesto del título se preparó partiendo de 750 mg (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 1,15 g (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 177A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Se obtuvieron 483 mg (26 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,71 min; EM (IEneg): m/z = 428 $[M–H]^-$.

Ejemplo 285

3-[(4-Cloro-2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



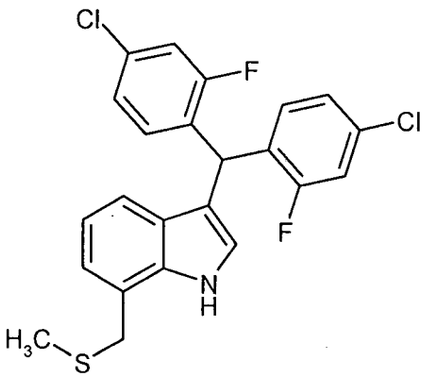
El compuesto del título se preparó partiendo de 490 mg (2,76 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 753 mg (2,76 mmol) del compuesto del Ejemplo 178A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Se obtuvieron 140 mg (12 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,96 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 6,84-6,91 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,84 min; EM (IEneg): m/z = 430 $[M–H]^-$.

Ejemplo 286

3-[Bis(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



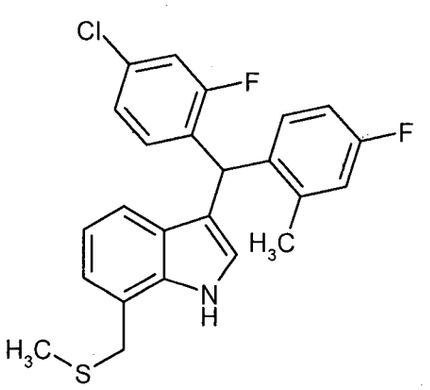
El compuesto del título se preparó partiendo de 750 mg (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 1,22 g (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 179A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Se obtuvieron 97 mg (5 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,97 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,96-7,08 (m, 4H), 7,23 (dd, 2H), 7,45 (dd, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,75 min; EM (IEneg): m/z = 446 $[M–H]^-$.

Ejemplo 287

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



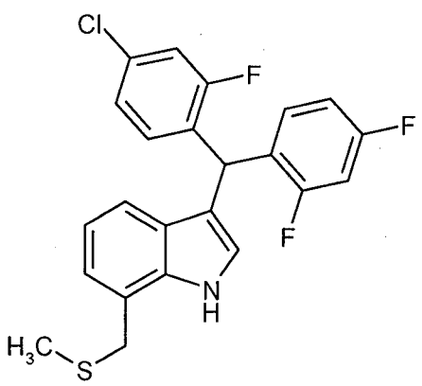
El compuesto del título se preparó partiendo de 750 mg (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 1,14 g (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 180A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Se obtuvieron 554 mg (31 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,97 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,85 (t, 2H), 6,89-7,00 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,92 min; EM (IEneg): m/z = 426 $[M–H]^-$.

Ejemplo 288

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(2,4-difluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 750 mg (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 1,15 g (4,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 181A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Una diferencia fue que la agitación a 80°C durante dos días estuvo seguida por la adición de 0,33 ml (4,23 mmol) de ácido trifluoroacético y agitación durante otras 16 horas más. Se obtuvieron 65 mg (75 % de pureza, 3 % del teórico) del compuesto deseado.

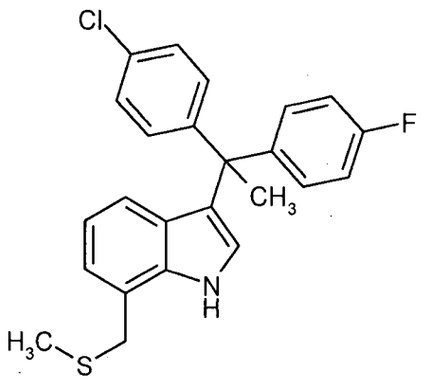
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,97 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 6,13 (s, 1H),

6,86-6,93 (m, 2H), 6,97-7,21 (m, 6H), 7,37-7,44 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,65 min; EM (IEneg): m/z = 430 $[M-H]^-$.

Ejemplo 289

3-[1-(4-Clorofenil)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



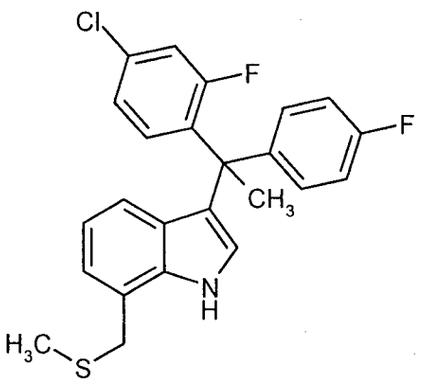
El compuesto del título se preparó partiendo de 1,00 g (5,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 1,41 g (5,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 182A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Una diferencia fue que la agitación a 80°C se realizó sólo durante 4 h. Se obtuvieron 1,31 g (56 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,98 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,73-6,79 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 7,06-7,23 (m, 6H), 7,31-7,36 (m, 2H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,69 min; EM (IEneg): m/z = 408 $[M-H]^-$.

Ejemplo 290

3-[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



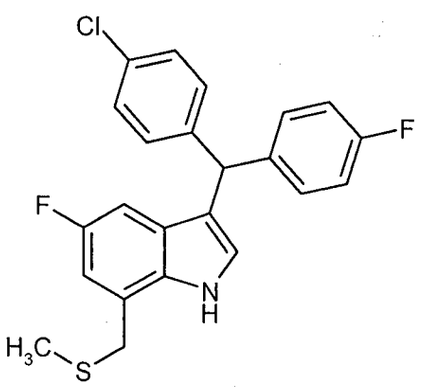
El compuesto del título se preparó partiendo de 1,00 g (5,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 1,52 g (5,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 183A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Se obtuvieron 0,95 g (39 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,99 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,86-6,96 (m, 3H), 7,07-7,24 (m, 5H), 7,36 (dd, 1H), 11,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,23 min; EM (IEneg): m/z = 426 $[M–H]^-$.

Ejemplo 291

3-[(4-Clorofenil)(4-fluorofenil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 500 mg (2,56 mmol) del

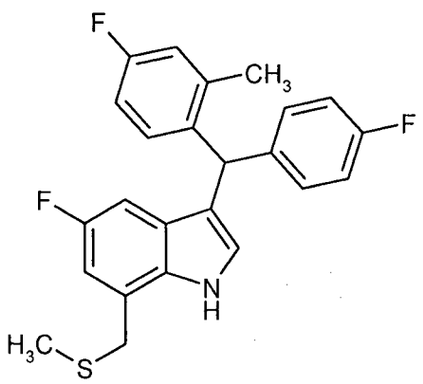
compuesto del Ejemplo 11A y 667 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 81A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Una diferencia fue que la agitación a 80°C se realizó sólo durante 4 h. Se obtuvieron 535 mg (50 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,97 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,34-7,39 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 3,14 min; EM (IEneg): m/z = 412 $[M–H]^-$.

Ejemplo 292

5-Fluoro-3-[(4-fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 500 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A y 733 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 82A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Una diferencia fue que la agitación a 80°C se realizó sólo durante 4 h. Se obtuvieron 428 mg (39 % del teórico) del compuesto deseado.

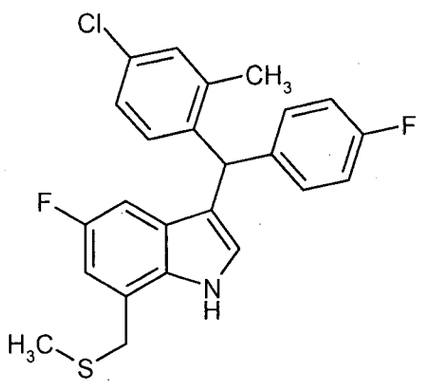
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,98 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,94 (c, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,71 (dd, 2H), 6,82-6,95 (m, 3H), 7,05 (dd, 1H), 7,09-

7,22 (m, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,63 min; EM (IEneg): m/z = 410 $[M–H]^-$.

Ejemplo 293

3-[(4-Cloro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-indol

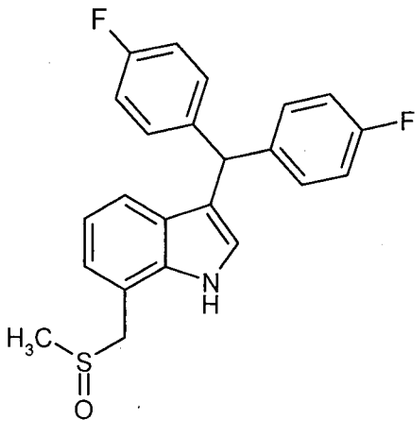


El compuesto del título se preparó partiendo de 500 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A y 706 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 83A de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 278. Una diferencia fue que la agitación a 80°C se realizó sólo durante 4 h. Se obtuvieron 616 mg (56 % del teórico) del compuesto deseado.

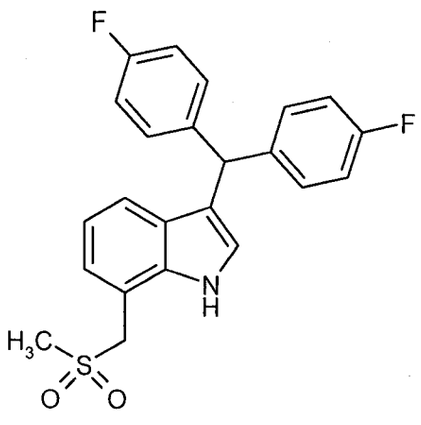
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,98 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,94 (c, 2H), 5,77 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,72 (dd, 2H), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 5H), 7,28 (dd, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,70 min; EM (IEneg): m/z = 426 $[M–H]^-$.

Ejemplo 294 y Ejemplo 295



294



295

Se introdujeron 390 mg (1,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 278 en 40 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 507 mg (2,06 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 40 mg (10 % del teórico) de Ejemplo 294 como mezcla de diastereómeros y 309 mg (73 % del teórico) de Ejemplo 295.

Ejemplo 294

3-[Bis(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,53 (s, 3H), 4,24 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 5,73 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,06-7,16 (m, 5H), 7,22-7,28 (m, 3H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,32 min; EM (IEneg): m/z = 394 $[M–H]^-$.

Ejemplo 295

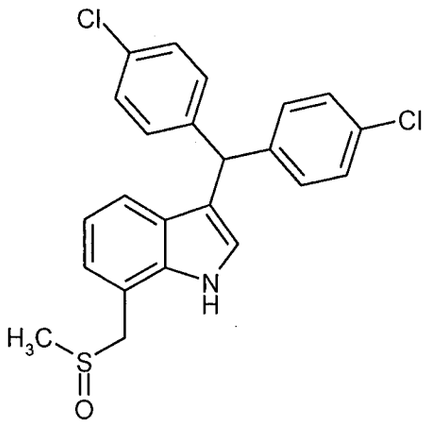
3-[Bis(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,89 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,09-7,16 (m, 6H), 7,22-7,28 (m, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,63 min; EM (IEneg): m/z = 410 $[M-H]^-$.

Ejemplo 296

3-[Bis(4-clorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



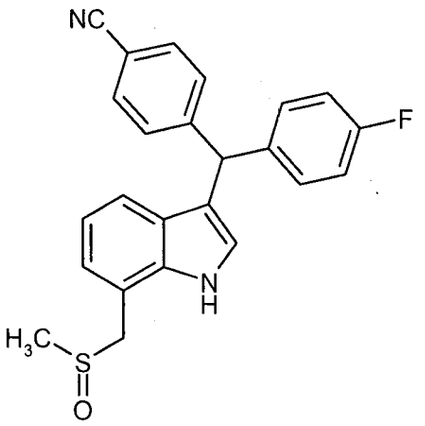
Se introdujeron 200 mg (0,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 279 en 20 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 120 mg (0,49 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 134 mg (65 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,53 (s, 3H), 4,24 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,23 (d, 4H), 7,36 (d, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,47 min; EM (IEneg): m/z = 426 $[M-H]^-$.

Ejemplo 297

4-[(4-Fluorofenil){7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]benzonitrilo



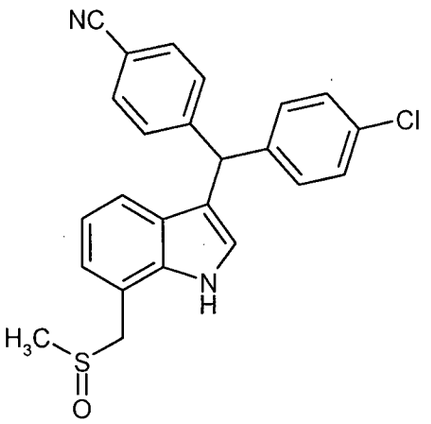
El compuesto del título se preparó partiendo de 60 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 280 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 61 mg (98 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,53 (s, 3H), 4,24 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,14 (t, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,25 min; EM (IEneg): m/z = 401 $[M–H]^-$.

Ejemplo 298

4-[(4-Clorofenil){7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]benzonitrilo



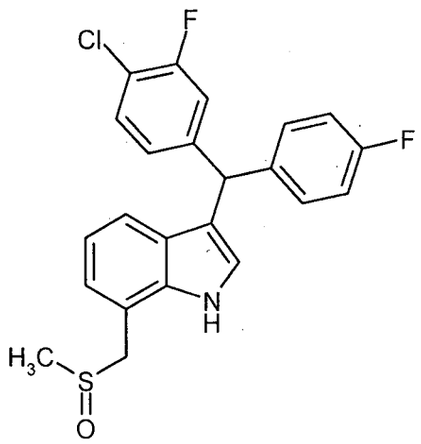
El compuesto del título se preparó partiendo de 60 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 281 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 62 mg (99 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,53 (s, 3H), 4,24 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,47 min; EM (IEneg): m/z = 417 $[M–H]^-$.

Ejemplo 299

3-[(4-Cloro-3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



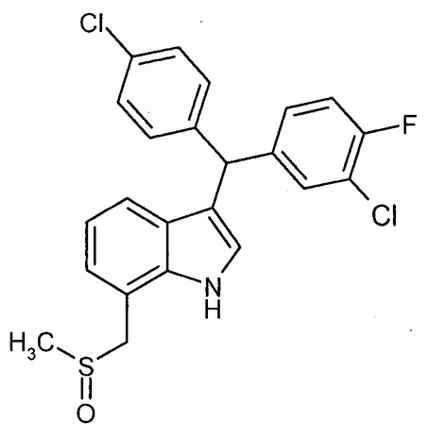
El compuesto del título se preparó partiendo de 75 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 283 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 76 mg (98 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,53 (s, 3H), 4,24 (dd, 1H), 4,37 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,07-7,17 (m, 4H), 7,20-7,31 (m, 3H), 7,52 (t, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,24 min; EM (IEneg): m/z = 428 $[M–H]^-$.

Ejemplo 300

3-[(3-Cloro-4-fluorofenil)(4-clorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



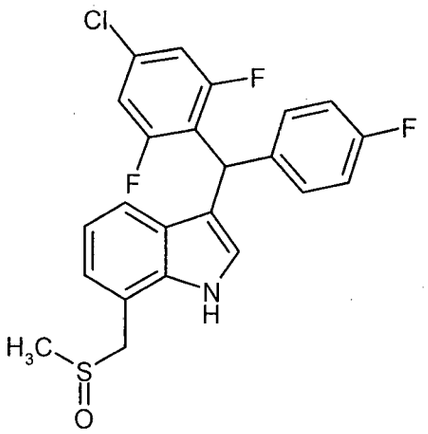
El compuesto del título se preparó partiendo de 100 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 284 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 102 mg (98 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,53 (s, 3H), 4,24 (dd, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 4H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,47 min; EM (IEneg): m/z = 444 $[M–H]^-$.

Ejemplo 301

3-[(4-Cloro-2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol

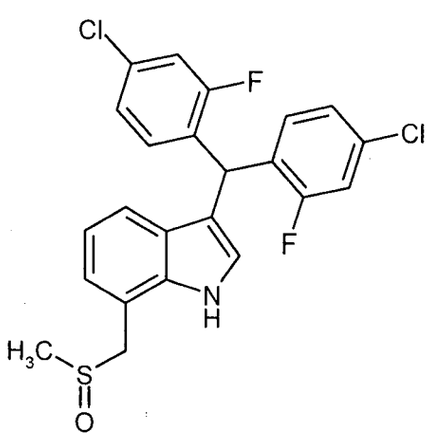


El compuesto del título se preparó partiendo de 40 mg (0,09 mmol) del compuesto del Ejemplo 285 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 38 mg (92 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

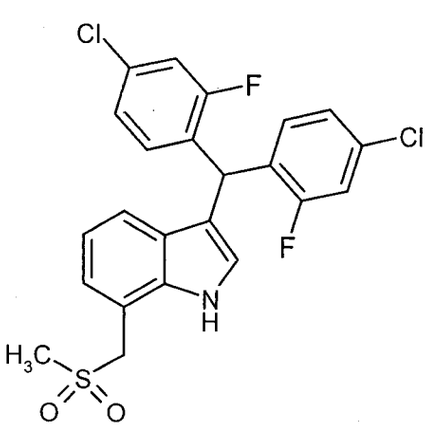
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,54 (s, 3H), 4,25 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,32 min; EM (IEneg): m/z = 446 $[M-H]^-$.

Ejemplo 302 y Ejemplo 303



302



303

Se introdujeron 89 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 286 en 10 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 86 mg (0,35 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 46 mg (48 % del teórico) de Ejemplo 302 como mezcla de diastereómeros y 31 mg (34 % del teórico) de Ejemplo 303.

Ejemplo 302

3-[Bis(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,54 (s, 3H), 4,25 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,00-7,08 (m, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,47 min; EM (IEneg): m/z = 462 $[M–H]^-$.

Ejemplo 303

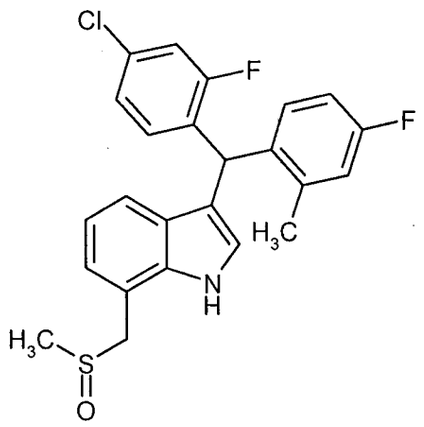
3-[Bis(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,91 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,03 (t, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,24 (dd, 2H), 7,46 (dd, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,59 min; EM (IEneg): m/z = 478 $[M–H]^-$.

Ejemplo 304

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol

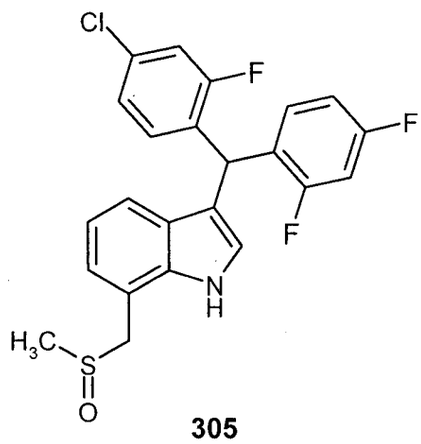


El compuesto del título se preparó partiendo de 100 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 287 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 99 mg (95 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

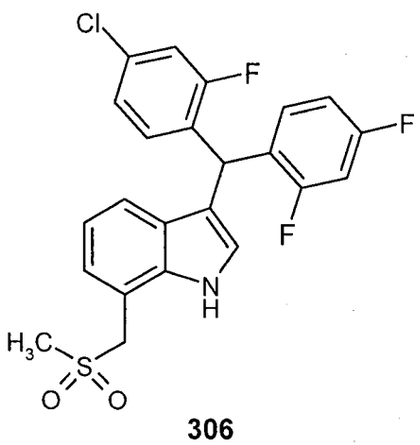
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,24 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,24 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,82-6,97 (m, 4H), 7,02-7,14 (m, 3H), 7,22 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,76 min; EM (IEneg): m/z = 442 $[M–H]^-$.

Ejemplo 305 y Ejemplo 306



305



306

Se introdujeron 60 mg (75 % de pureza, 0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 288 en 6 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 51 mg (0,21 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 40 mg (83 % del teórico) de Ejemplo 305 como mezcla de diastereómeros y 10 mg (63 % de pureza, 13 % del teórico) de Ejemplo 306.

Ejemplo 305

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(2,4-difluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,54 (s, 3H), 4,26 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,01-7,20 (m, 6H), 7,37-7,47 (m, 2H), 11,3 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,39 min; EM (IEneg): m/z = 446 $[M–H]^-$.

Ejemplo 306

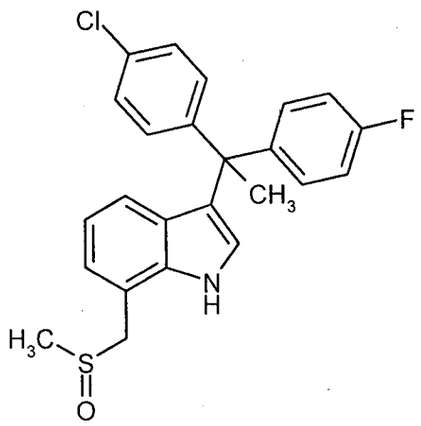
3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(2,4-difluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,91 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,94-7,07 (m, 3H), 7,09-7,20 (m, 5H), 7,37-7,46 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,45 min; EM (IEneg): m/z = 462 $[M–H]^-$.

Ejemplo 307

3-[1-(4-Clorofenil)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



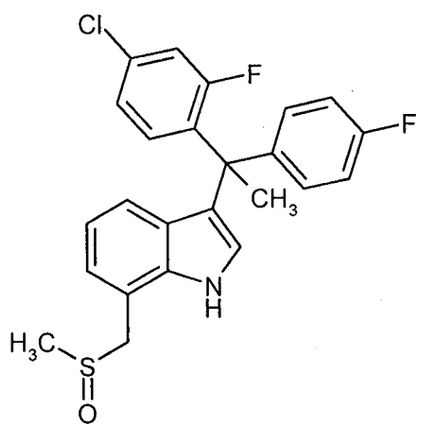
El compuesto del título se preparó partiendo de 300 mg (0,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 289 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 193 mg (62 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,16 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,45 min; EM (IEneg): m/z = 424 $[M–H]^-$.

Ejemplo 308

3-[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



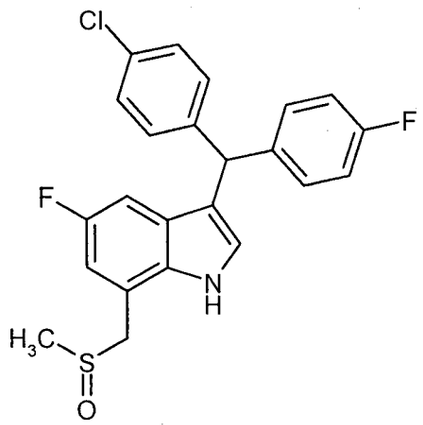
El compuesto del título se preparó partiendo de 300 mg (0,70 mmol) del compuesto del Ejemplo 290 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 258 mg (83 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,20 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,23 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,07-7,25 (m, 5H), 7,36 (dd, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,38 min; EM (IEneg): m/z = 442 $[M–H]^-$.

Ejemplo 309

3-[(4-Clorofenil)(4-fluorofenil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



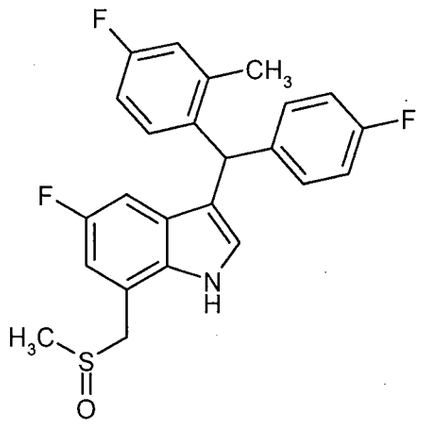
El compuesto del título se preparó partiendo de 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 291 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 102 mg (98 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,54 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,21-7,28 (m, 4H), 7,37 (d, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,66 min; EM (IEneg): m/z = 428 $[M-H]^-$.

Ejemplo 310

5-Fluoro-3-[(4-fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



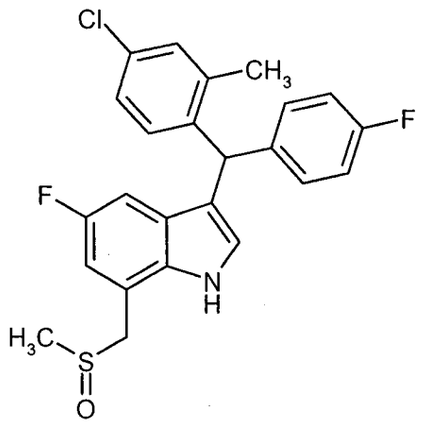
El compuesto del título se preparó partiendo de 75 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 292 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 75 mg (96 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,26 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,23 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,77-6,95 (m, 4H), 7,06 (dd, 1H), 7,10-7,21 (m, 4H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,29 min; EM (IEneg): m/z = 426 $[M-H]^-$.

Ejemplo 311

5-Fluoro-3-[(4-fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfinil)metil]-1*H*-indol



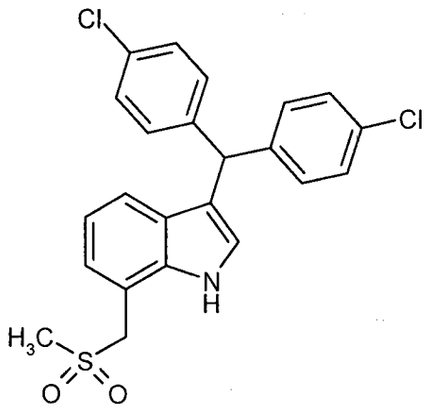
El compuesto del título se preparó partiendo de 120 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 293 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 296. Se obtuvieron 114 mg (92 % del teórico) del compuesto deseado como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,24 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,79-6,86 (m, 2H), 6,91 (dt, 1H), 7,10-7,21 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,42 min; EM (IEneg): m/z = 442 $[M–H]^-$.

Ejemplo 312

3-[Bis(4-clorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



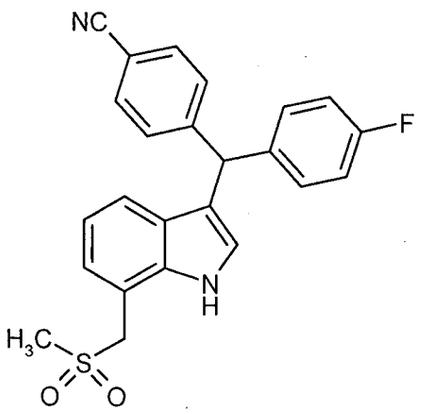
Se introdujeron 680 mg (1,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 279 en 40 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 813 mg (3,30 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de 70 % de pureza y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadieron 2 ml de metanol y se concentró la solución. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 529 mg (72 % del teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,89 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,24 (d, 4H), 7,36 (d, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,51 min; EM (IEneg): m/z = 442 $[M–H]^-$.

Ejemplo 313

4-[(4-Fluorofenil){7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol-3-il}metil]benzonitrilo



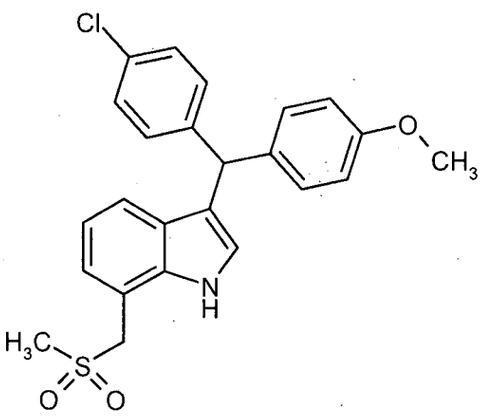
El compuesto del título se preparó partiendo de 170 mg (0,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 280 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 155 mg (84 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,89 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,10-7,18 (m, 4H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,13 min; EM (IEneg): m/z = 417 $[M–H]^-$.

Ejemplo 314

3-[(4-Clorofenil)(4-metoxifenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



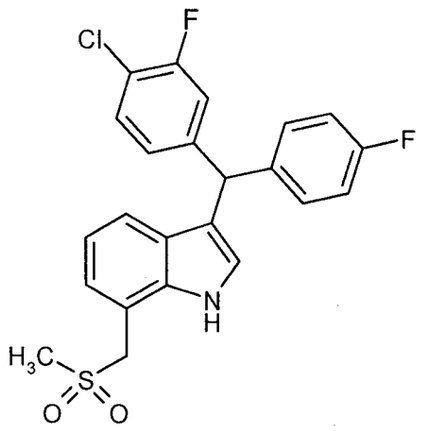
El compuesto del título se preparó partiendo de 150 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 282 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 130 mg (80 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,89 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,84-6,95 (m, 3H), 7,09-7,16 (m, 4H), 7,23 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,70 min; EM (IEneg): m/z = 438 $[M–H]^-$.

Ejemplo 315

3-[(4-Cloro-3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



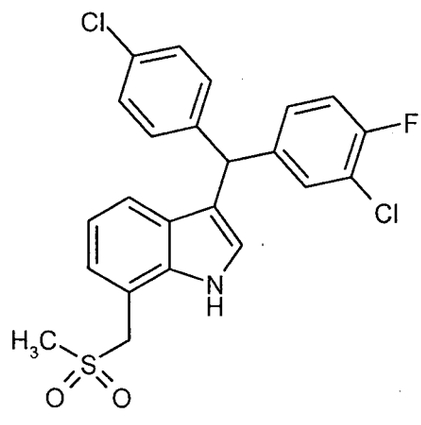
El compuesto del título se preparó partiendo de 330 mg (0,80 mmol) del compuesto del Ejemplo 283 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 323 mg (91 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,89 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,07-7,18 (m, 5H), 7,20-7,31 (m, 3H), 7,52 (t, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,27 min; EM (IEneg): m/z = 444 $[M–H]^-$.

Ejemplo 316

3-[(3-Cloro-4-fluorofenil)(4-clorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 335 mg (0,78 mmol) del

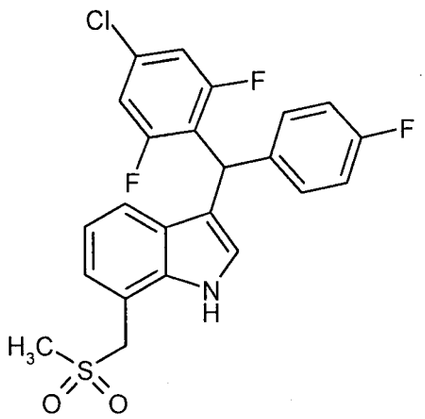
compuesto del Ejemplo 284 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 295 mg (82 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,89 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 4H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,52 min; EM (IEneg): m/z = 460 $[M–H]^-$.

Ejemplo 317

3-[(4-Cloro-2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 60 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 285 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 58 mg (90 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,90 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,44 min; EM (IEneg): m/z = 462 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 6:4; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV:

230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

Enantiómero 317-1:

Tr = 6,25 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 18,0 mg

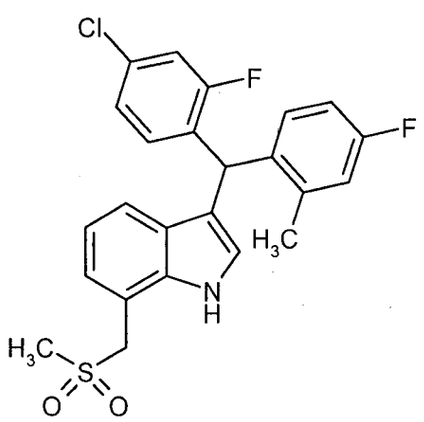
Enantiómero 317-2:

Tr = 6,98 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm].

Rendimiento: 18,0 mg

Ejemplo 318

3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



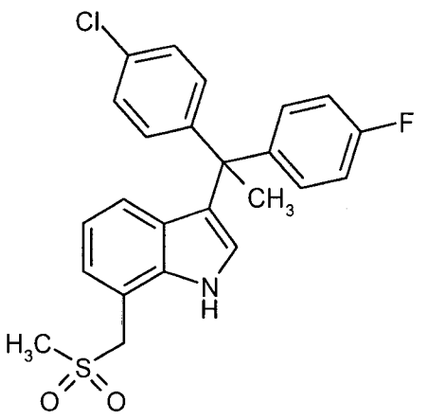
El compuesto del título se preparó partiendo de 410 mg (0,96 mmol) del compuesto del Ejemplo 287 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 427 mg (97 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,89-6,98 (m, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,15 (dd, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,89 min; EM (IEneg): m/z = 458 $[M–H]^-$.

Ejemplo 319

3-[1-(4-Clorofenil)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



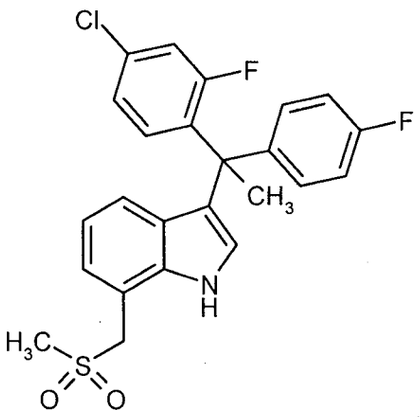
El compuesto del título se preparó partiendo de 900 mg (2,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 289 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 939 mg (97 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,16 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,82-6,91 (m, 2H), 7,07-7,14 (m, 3H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,49 min; EM (IEneg): m/z = 440 $[M–H]^-$.

Ejemplo 320

3-[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)etil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



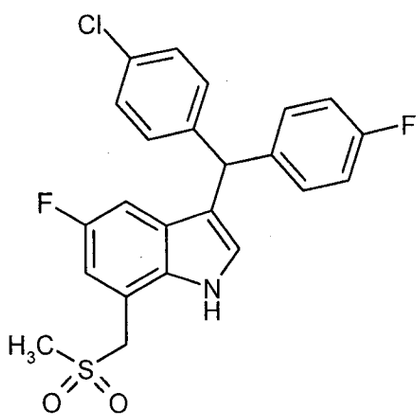
El compuesto del título se preparó partiendo de 600 mg (1,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 290 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 589 mg (91 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,21 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,85-6,94 (m, 2H), 6,85-6,94 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,07-7,15 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H), 11,1 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,49 min; EM (IEneg): m/z = 458 $[M–H]^-$.

Ejemplo 321

3-[(4-Clorofenil)(4-fluorofenil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



El compuesto del título se preparó partiendo de 380 mg (0,92 mmol) del

compuesto del Ejemplo 291 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 364 mg (89 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,92 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,14 (t, 2H), 7,21-7,28 (m, 4H), 7,37 (d, 2H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 2,78 min; EM (IEneg): m/z = 444 $[M–H]^-$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 8:2; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm]. Los enantiómeros separados se purificaron de nuevo por HPLC preparativa en fase no quiral (fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua):

Enantiómero 321-1:

Tr = 7,14 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm];

Rendimiento: 107 mg

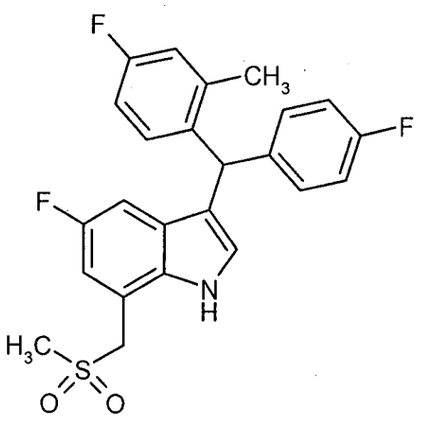
Enantiómero 321-2 :

Tr = 7,66 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; Detección UV: 230 nm].

Rendimiento: 110 mg

Ejemplo 322

5-Fluoro-3-[(4-fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



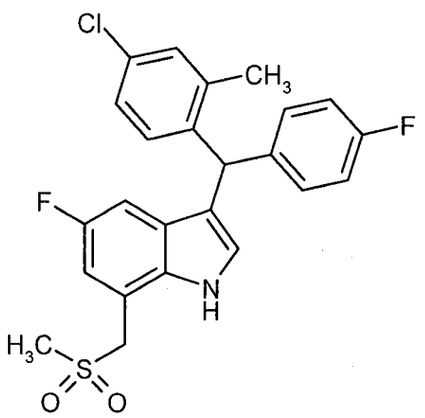
El compuesto del título se preparó partiendo de 310 mg (0,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 292 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 269 mg (81 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,26 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,81-6,95 (m, 3H), 7,01 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,10-7,21 (m, 4H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,42 min; EM (IEneg): m/z = 442 $[M–H]^-$.

Ejemplo 323

3-[(4-Cloro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil]-5-fluoro-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



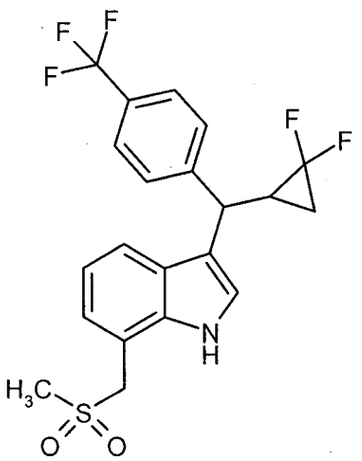
El compuesto del título se preparó partiendo de 440 mg (1,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 293 de forma análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 312. Se obtuvieron 400 mg (85 % del teórico) del compuesto deseado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,25 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,10-7,21 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 11,2 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 2,54 min; EM (IEneg): m/z = 458 $[M–H]^-$.

Ejemplo 324

3-{(2,2-Difluorociclopropil)[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7-[(metilsulfonil)metil]-1H-indol



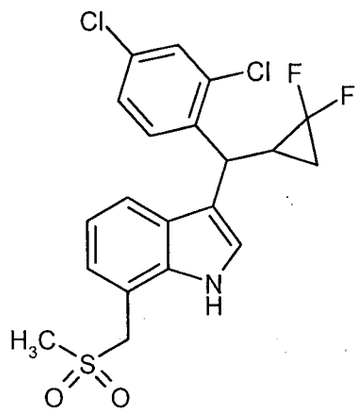
Se añadieron 2,05 g (9,27 mmol) de cloruro de indio(III) a 2,50 g (8,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 192A y 1,62 g (7,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A en 31 ml de 1,2-dicloroetano en argón y reflujo y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se añadieron otros 2,00 g (9,04 mmol) de cloruro de indio(III) y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 2 h. Esto estuvo seguido por la adición de acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, separación de las fases, secado de la fase orgánica y concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1/1) y por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 13,0 mg (0,3 % del teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2,6 H), 7,49 - 7,60 (m, 2,4 H), 7,29 (d, 0,7 H), 7,26 (d, 0,3 H), 7,11 (d, 1 H), 6,92 (t, 0,3 H), 6,91 (t, 0,7 H), 4,68 - 4,78 (m, 2 H), 4,09 (d, 0,7 H), 4,06 (d, 0,3 H), 2,89 (s, 3 H), 2,60 - 2,74 (m, 1 H), 1,70 - 1,81 (m, 0,7 H), 1,59 - 1,69 (m, 0,3 H), 1,30 - 1,47 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,19 min; EM (IEneg): m/z = 442 $[M-H]^-$.

Ejemplo 325

3-[(2,4-Diclorofenil)(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-indol



Se añadieron 1,64 g (7,39 mmol) de cloruro de indio(III) a 2,00 g (6,78 mmol) del compuesto del Ejemplo 193A y 1,29 g (6,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A en 20 ml de 1,2-dicloroetano en argón y reflujo y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Esto estuvo seguido por la adición de acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, separación de las fases, secado de la fase orgánica y concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 2/1 y 1/1) y por HPLC preparativa (Columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 28,0 mg (1 % del teórico) del diastereómero 1 y 28,0 mg (1 % del teórico) del diastereómero 2 del compuesto del título.

Diastereómero 325-1:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,96 (t, 1 H), 4,68 - 4,78 (m, 2 H), 4,42 (d, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,63 - 2,76 (m, 1 H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H), 1,21 -

1,31 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,23 min; EM (IEpos): m/z = 444 $[M+H]^+$.

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm]. Se obtuvieron 7,0 mg de enantiómero 325-1-1 y 7,0 mg de enantiómero 325-1-2.

Enantiómero 325-1-1:

Tr = 7,58 min [columna: Daicel Chiralpak AS, 10 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm].

Enantiómero 325-1-2:

Tr = 9,55 min [columna: Daicel Chiralpak AS, 10 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: TA; Detección UV: 230 nm].

Diastereómero 325-2:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,2 (s, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 6,96 (t, 1 H), 4,67 - 4,76 (m, 2 H), 4,37 (d, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,65 - 2,80 (m, 1 H), 1,73 - 1,84 (m, 1 H), 1,42 - 1,52 (m, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 9): Tr = 1,23 min; EM (IEpos): m/z = 442 $[M-H]^-$.

B. Evaluación de la actividad farmacológica

Abreviaturas:

DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FCS	Suero bovino fetal
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Tris	tris-(hidroximetil)metilamina

Las propiedades farmacológicas ventajosas de los compuestos según la invención se pueden demostrar en los siguientes ensayos:

1. Ensayo celular *in vitro* para determinar la actividad inhibitoria del MR y selectividad del MR en comparación con otros receptores de esteroides

Se realiza la identificación de antagonistas del receptor mineralocorticoide humano (MR), y la cuantificación de la actividad de los compuestos descritos en esta invención con la ayuda de una línea celular recombinante. La célula se deriva originalmente de una célula del epitelio del ovario de hámster (Ovario de hámster chino, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, VA 20108, EEUU).

Se usa un sistema químero establecido en el que los dominios de unión al ligando de receptores de hormona esteroide humana están condensados con el dominio de unión a ADN del factor de transcripción de levadura GAL4 en esta línea celular K1 de CHO. Los químeros del receptor de hormona esteroide

de GAL4 producidos de este modo son cotransfectados y expresados de forma estable con una construcción reportera en células CHO.

Clonaciones:

Para generar los químeros del receptor de hormona esteroide de GAL4, se clona el dominio de unión al ADN de GAL4 (aminoácidos 1-147) desde el vector pFC2-dbd (de Stratagene) con los dominios de unión al ligando amplificados con PCR del receptor mineralocorticoide (MR, aminoácidos 734-985), del receptor de progesterona (PR, aminoácidos 680-933) y del receptor de andrógeno (AR, aminoácidos 667-919) en el vector pIRES2 (de Clontech). La construcción reportera, que comprende cinco copias de sitio de unión de GAL4 aguas arriba de un promotor de tiamidinquinasa, conduce a la expresión de luciferasa firefly (*Photinus pyralis*) tras activación y unión de los químeros del receptor de la hormona esteroide de GAL4 mediante los agonistas específicos respectivos aldosterona (MR), dexametasona (GR), progesterona (PR) y dihidrotestosterona (AR).

Procedimiento de ensayo:

Las células de MR, PR y AR se disponen en placa con medio (Optimem, 2,5 % de FCS, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM) en placas de microtítulos de 96- (ó 384 ó 1536) pocillos el día antes del ensayo y se mantienen en un incubador celular (96 % de humedad, 5 % en v/v de CO_2, 37° C). El día del ensayo se recoge las sustancias que se van a analizar en el medio anteriormente citado y se añaden a las células. Aproximadamente 10 a 30 minutos tras la adición de las sustancias de ensayo se añaden los agonistas específicos respectivos de los receptores de la hormona esteroide. Después de un tiempo de incubación adicional de 5 a 6 horas se mide la actividad de la

luciferasa con la ayuda de una videocámara. Las unidades de luz relativa medidas como una función de la concentración de sustancia dan lugar a una curva de estimulación sigmoidal. Los valores de CI_{50} se calculan con la ayuda del programa informático GraphPad PRISM (versión 3.02).

La Tabla A muestra los valores de CI_{50} (MR) de compuestos ejemplo representativos:

Tabla A

Ejemplo nº	MR CI_{50} [µM]	AR CI_{50} [µM]	PR CI_{50} [µM]
26	0,05	2,23	2,32
38-1	0,016	1,12	1,51
43	0,078	2,92	1,98
56-1	0,09	5,67	4,07
59-1	0,08	7,76	10
62	0,06	7,09	12,8
63	0,04	3,76	4,81
68	0,19	5,07	3,91
69	0,42	5,22	6,59
70	0,25	9,66	7,75
71	0,32	3,99	4,47
73	0,09	5,22	6,44
78-4	0,15	8,89	7,91
82	0,21	7,53	5,81
94	0,16	1,60	3,14
100	0,46	5,24	10

Ejemplo nº	MR CI_{50} [µM]	AR CI_{50} [µM]	PR CI_{50} [µM]
104	0,10	5,01	8,56
106	0,04	5,31	11,7
107	0,02	3,33	4,83
107-1	0,02	2,16	9,16
111-1	0,03	2,52	4,5
113	0,13	3,22	7,24
114-2	0,22	1,23	6,55
120	0,15	10	5,51
124	0,12	6,94	8,13
130	0,1	5,74	8,88
140	0,27	6,60	10
143	0,14	6,44	4,58
147	0,03	3,02	1,42
157	0,018	3,39	2,14
163	0,029	4,76	2,72
166	0,22	10	10
169	0,11	2,28	6,57
171	0,03	3,20	2,23
172	0,02	5,28	16
172-1	0,007	3,80	4,31
177	0,077	1,94	5,78
179	0,1	2,03	1,93

Ejemplo nº	MR CI_{50} [µM]	AR CI_{50} [µM]	PR CI_{50} [µM]
219	0,042	2,73	8,12
238	0,19	10	10
242	0,066	1,39	3,77
244	0,17	10	
245	0,12	3,45	
249	0,069	3,45	9,73
250	0,27	1,6	10
252	0,071	3,03	10
260	0,039	9,03	5,23
261-1	0,033	5,64	12,3
261-2	0,028	6,06	5,24
266-1	0,007	1,29	3,0
271-1-1	0,006	0,94	10
273-1-2	0,006	0,98	10
276	0,024	10	10
277-1-1	0,008	3,9	10
296	0,21	6,57	4,81
324	0,40	10	6,9
325-1-1	0,012	0,52	7,53
325-2	0,059	5,25	6,66

2. **Ensayo *in vivo* para la detección del efecto cardiovascular:**

investigaciones de diurésis en ratas conscientes en jaulas de metabolismo

Se mantienen ratas Wistar (peso corporal de 250 a 350 g) con acceso libre a alimento (Altromin) y agua potable. Desde aproximadamente 72 horas antes del comienzo del ensayo, los animales reciben en lugar del alimento normal exclusivamente alimento de bajo contenido en sal, con un contenido de cloruro sódico de 0,02 % (ssniff R/M-H, 10 mm con 0,02 % de Na, S0602-E081, ssniff Spezialdiäten GmbH, D-59494 Soest). Durante el ensayo, los animales se alojaron individualmente en jaulas de metabolismo adecuadas para ratas de esta clase de peso (de Tecniplast Germany GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg) con acceso libre a alimento de bajo contenido en sal y agua potable durante aproximadamente 24 horas. Al comienzo del ensayo se administra la sustancia que se va a anaizar a los estómagos de los animales por medio de toma en un volumen de 0,5 ml/kg de peso corporal de un disolvente adecuado. Los animales de control sólo recibieron disolvente. Los controles y ensayos de sustancias se llevan a cabo en paralelo en el mismo día. Los grupos de control y grupos de sustancia-dosis comprenden cada uno de 6 a 8 animales. Durante el ensayo la orina excretada por los animales se recoge de forma continua en un recipiente en la base de la jaula. Se determina por separado el volumen de orina por unidad de tiempo para cada animal, y se mide la concentración de iones de sodio y de potasio excretados con la orina por procedimientos convencionales de fotometría de llama. Se calcula la relación de sodio/potasio de las medidas como una medida del efecto de la sustancia. Los intervalos de medida son típicamente el periodo de hasta 8 horas tras el comienzo del ensayo (intervalo de día) y el periodo de 8 a 24

horas tras el comienzo del ensayo (intervalo de noche). En un diseño de ensayo modificado se recoge la orina y se mide a intervalos de dos horas durante el intervalo de día. Con el fin de obtener una cantidad suficiente de orina para este fin los animales recibieron una cantidad definida de agua por toma al comienzo del ensayo y después a intervalos de dos horas.

3. Modelo de DOCA/sal

La administración de acetato de deoxicorticosterona (DOCA) en combinación con una dieta de alto contenido en sal y extracción de riñón unilateral en ratas induce hipertensión que se caracteriza por niveles relativamente bajos de renina. Como consecuencia de esta hipertensión endocrina (DOCA es un precursor directo de aldosterona), se da, en función de la concentración de DOCA seleccionada, hipertrofia cardiaca y además daño de órgano final, por ejemplo, del riñón, que se caracteriza entre otros por proteinuria y glomeruloesclerosis. Es posible por tanto investigar las sustancias de ensayo en este modelo de rata en cuanto a la presencia de un efecto antihipertrófico y de protección de órgano final.

Se sometieron a uninefrectomía izquierda ratas Sprague-Dawley (SD) macho de aproximadamente 8 semanas de edad (peso corporal entre 250 y 300 gramos). A tal fin se anestesiaron las ratas con 1,5-2 % de isoflurano en una mezcla de 66 % de N_2O y 33 % de O_2, y se extirpó el riñón mediante una incisión en el flanco. Los denominados animales operados simuladamente a los que no se les extirpó riñón alguno sirven como animales de control posterior.

Ratas SF uninefrectomizadas recibieron cloruro de sodio al 1 % en el agua potable y una inyección por vía subcutánea de acetato de

deoxicorticosterona (disuelto en aceite de sésamo; de Sigma) inyectada entre las paletillas una vez a la semana (dosis alta: 100 mg/kg/semana s.c.; dosis normal: 30 mg/kg/semana s.c.).

Las sustancias que se van a investigar en cuanto a su efecto protector *in vivo* se administran por toma o con el alimento (de Ssniff). Un día antes del comienzo del ensayo se agrupan aleatoriamente los animales y se asignan a grupos con un número idéntico de animales, normalmente n = 10, en todo el ensayo los animales disponen de agua potable y alimento a voluntad. Las sustancias se administran con el alimento o una vez al día por toma durante 4-8 semanas. Los animales que sirven como grupo de placebo son tratados de igual modo pero reciben sólo el disolvente o bien el alimento sin sustancias de ensayo.

El efecto de las sustancias de ensayo se determina mediante medida de los parámetros hemodinámicos [presión sanguínea, ritmo cardiaco, inotropismo (dp/dt), tiempo de relajación (tau), presión ventricular izquierda máxima, presión diastólica final ventricular izquierda (LVEDP)], determinación del peso del corazón, riñón y pulmón, medida de la excreción de proteína, y mediante medida de la expresión génica de biomarcadores (por ejemplo, ANP, péptido natriurético atrial, y BNP, péptido natriurético cerebral) por medio de RT/TaqMan PCR después de aislamiento de ARN del tejido cardiaco.

El análisis estadístico tiene lugar usando el ensayo t de Student tras examen previo de las variaciones en homogeneidad.

4. <u>Ensayo *in vivo* para la detección de actividad anti-minerocorticoide en perros conscientes</u>

La finalidad principal del experimento es investigar la influencia de los

compuestos de ensayo que tienen actividad de receptor mineralocorticoide en la retención de sodio inducida por aldosterona. El procedimiento para esto es análogo a un procedimiento publicado: Rosenthale, M.E., Schneider F., Kassarich, J. & Datko, L. (1965): Determinación de actividad antialdosterona en perros normales, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **118**, 806-809.

Perros Beagle macho o hembra con un peso entre 8 y 20 kilogramos reciben una dieta convencional y tienen acceso libre a agua potable. En los días de los experimentos los perros se encuentran en ayunas. Se induce una pequeña anestesia con propofol (4-6 mg/kg por vía intravenosa; propofol al 1 % Parke-Davis®, Gödecke, Alemania) con el fin de obtener un alícuota de orina (como valor inicial en día 1) con un catéter de vejiga.

En el día 2, todos los perros recibieron a aproximadamente las 16.00 horas 0,3 mg de astonina, un derivado de aldosterona metabólicamente estable (Astonin H, Merck, Alemania).

La mañana siguiente (día 3) se administra la sustancia de ensayo a los perros por vía oral en un cápsula de gelatina. 5 horas después se extrae sangre de los perros para determinar la concentración en plasma de la sustancia. Subsiguientemente, de nuevo una breve anestesia, se obtiene orina a través de un catéter de vejiga.

El tratamiento con las sustancias de ensayo conduce después de 5 horas a un aumento en la relación de sodio-potasio en la orina (la determinación de sodio y potasio tiene lugar por fotometría de llama). La espironolactona, que aumenta igualmente la relación de sodio/potasio en la orina dependiendo de la dosis, sirve como control positivo, y el tratamiento con una cápsula vacía sirve como control negativo.

La evaluación tiene lugar mediante comparación de la relación de sodio/potasio en la orina entre el día 1 y 3. De forma alternativa la relación de sodio/potasio se puede comparar también entre placebo y sustancia en el día 3.

5. <u>Modelo de infarto de miocardio crónico en ratas conscientes</u>

Se anestesian ratas Wistar macho (280-300 g de peso corporal; Harlan-Winkelmann) con isoflurano al 5 % en una jaula de anestesia, se entuban conectadas a una bomba de ventilación (ugo basile 7025 rodent, 50 strokes/min, 7 ml) y se ventila con isoflurano al 2 %/N_2O/O_2. Se mantiene la temperatura corporal a 37-38° C mediante una manta calefactora. Se administra por vía subcutánea 0,05 mg/kg de temgesic como analgésico. Se abre el pecho lateralmente entre la tercera y cuarta costilla y se deja expuesto el corazón. Se liga de forma permanente la arteria coronaria del ventrículo izquierdo (LAD) con un hilo de oclusión (Prolene 1 métrica 5-0 Ethicon1H) pasado poco por debajo de su origen (por debajo del atrio izquierdo). La ocurrencia de un infarto de miocardio se controla con una medida de ECG (Cardioline, Remco, Italia). El tórax se recluye y se suturan las capas de músculo con Ethibond excel 1 métrica 5/0 6951H y se sutura la epidermis con Ethibond excel 3/0 6558H. Se humedece la sutura quirúrgica con spray dressing, por ejemplo, Nebacetin®N spray dressing, principio activo: sulfato de neomicina) y después se concluye la anestesia.

Una semana después de la oclusión LAD se estimó el tamaño del infarto de miocardio por ecocardiografía (Sequoia 512, Acuson). Se agruparon aleatoriamente los animales y se dividieron en grupos de tratamiento

individuales y un grupo de control sin tratamiento con sustancia. Se incluyó como control adicional un grupo con tratamiento simulado en el que sólo se llevó a cabo el procedimiento quirúrgico, poro no la oclusión LAD.

El tratamiento con sustancia se realiza durante 8 semanas mediante toma o mediante adición del compuesto de ensayo al alimento o agua potable. Se pesan los animales cada semana y se determina el consumo de agua y alimento cada 14 días.

Después del tratamiento durante 8 semanas se anestesiaron de nuevo los animales (isoflurano al 2 %/N_2O/aire) y se inserta un catéter de presión (Millar SPR-320 2F) por la arteria carótida en el ventrículo izquierdo. Se miden el ritmo cardiaco, la presión ventricular izquierda (LVP), la presión diastólica final ventricular izquierda (LVEDP), contractibilidad (dp/dt) y tasa de relajación (τ) y se analiza con la ayuda de los sistemas Powerlab (instrumentos AD, ADI-PWLB-4SP) y el software Chart 5 (SN 425-0586). Se toma una muestra de sangre para determinar los niveles en sangre de la sustancia y biomarcadores en plasma y se sacrifican los animales. Se extraen y pesan el corazón (cámaras del corazón, ventrículo izquierdo con septo, ventrículo derecho), hígado, pulmón y riñón.

6. <u>Modelo de rata hipertensiva espontáneamente proclive a apoplejía</u>

La administración de cloruro de sodio a la denominada rata hipertensiva espontáneamente proclive a la apoplejía (SP-SHR) conduce en este modelo paradójicamente a la abolición de la represión de liberación inducida por sal fisiológica de renina y angiotensina después de unos días. Por tanto, la hipertensión en los animales SP-SHR se caracteriza por un nivel de renina relativamente alto. Como una consecuencia del desarrollo de hipertensión

aparece daño en órgano final pronunciado en el corazón y el riñón, que se caracteriza entre otros por proteinuria y glomeruloesclerosis, y cambios vasculares generales. Por tanto, particularmente las apoplejías pueden desarrollar lesiones cerebrovasculares de relevancia ("proclive a apoplejía") que conducen a una elevada mortalidad de los animales no tratados. Así pues es posible investigar sustancias de ensayo para reducción de la presión sanguínea y efecto protector de órgano en este modelo de rata.

Se asignan aleatoriamente ratas SP-SH macho de aproximadamente 10 semanas de edad (peso corporal entre 190 y 220 g) a grupos con un número igual de animales, normalmente n = 12-14, un día antes del comienzo del ensayo. En todo el ensayo los animales disponían de agua potable que contiene cloruro de sodio (NaCl al 2 %) y alimento a voluntad. Se administran las sustancias una vez al día por toma o con el alimento (Ssniff, Alemania) durante 6-8 semanas. Animales tratados del mismo modo pero que recibieron bien disolvente sólo o bien el alimento sin sustancia de ensayo sirven como grupo de placebo. En el contexto de un estudio de mortalidad el ensayo finaliza cuando han muerto aproximadamente el 50 % de los animales tratados con placebo.

El efecto de las sustancias de ensayo es seguido por medida de los cambios en la presión sanguínea sistólica (mediante una sonda en la cola) y la excreción de proteína en la orina. Hay determinaciones post-mortem de los pesos de corazón, riñón y pulmón, y análisis histopatológicos del corazón, riñón y cerebro con valoración semicuantitativa de los cambios histológicos. Se determinan diversos biomarcadores (por ejemplo, ANP, péptido natriurético atrial, y BNP, péptido natriurético cerebral, KIM-1, molécula 1 inducida en el

riñón, osteopontina-1) mediante RT/TaqMan PCR tras aislamiento de ARN de tejido cardiaco y renal o suero o plasma.

Se lleva a cabo el análisis estadístico con ensayo t de Student tras examen previo de las variaciones de homogeneidad.

7. Ensayo de inhibición de CYP

Las propiedades inhibitorias de un principio activo en los citocromos P450 (CYP) del cuerpo humano pueden ocasionar efectos clínicos extensivos (interacciones de fármaco) debido a que la mayor parte de los medicamentos prescritos son degradados (metabolizados) por estos enzimas. Los implicados en esto son particularmente los isoenzimas CYP de las familias 1A y 2C, CYP2D6 y, con una proporción de casi 50 %, CYP3A4. Con el fin de evitar o minimizar estas posibles interacciones de fármaco (interacciones fármaco-fármaco, DDI), se investiga la capacidad de las sustancias para ser capaces de inhibir CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 en humanos usando microsomas de hígado humano (grupo de varios individuos). Esto tiene lugar mediante medida de metabolistos específicos de isoforma CYP formados de sustratos convencionales tales como, por ejemplo, fenacetina, amodiaquina, diclofenac, dextrometorfán, midazolam y testosterona. Se investigan los efectos inhibitorios a seis concentraciones diferentes de los compuestos de ensayo (1,5, 3,1, 6,3, 12,5, 25 y 50 µM como concentración máxima o 0,6, 1,3, 2,5, 5, 10 y 20 µM como concentración máxima), comparando con la extensión de la formación de metabolito específico de la isoforma CYP de los sustratos convencionales en ausencia de los compuestos de ensayo, y calculando los valores de CI50 correspondientes. Los inhibidores convencionales específicos de isoforma CYP tales como, por ejemplo, fluvoxamina, quercetina,

sulfafenazol, fluoxetina y cetoconazol sirven como control de los resultados obtenidos. Con el fin de obtener indicaciones de los posibles inhibidores basados en mecanismos (MBI) sobre CYP3A4, se incuban los microsomas de hígado humano en presencia del inhibidor que se va a investigar durante 30 minutos antes de la adición de midazolam o testosterona como sustratos convencionales de CYP3A4. Una reducción en el CI50 obtenida por comparación con la mezcla sin preincubación sirve como un indicador de una inhibición basada en el mecanismo. Mibefradilo sirve como control positivo.

Procedimiento:

Se llevan a cabo las incubaciones de los sustratos convencionales con microsomas de hígado humano (23-233 µg/ml) en presencia del compuesto de ensayo (como inhibidor potencial) en placas de 96 pocillos en una mesa de trabajo (Tecan, Genesis, Crailsheim, Alemania) a 37° C. Los tiempos de incubación son de 15-20 minutos. Se disuelven preferiblemente los compuestos de ensayo en acetonitrilo (1,0 o 2,5 mM de solución madre). Se producen palcas de 96 pocillos mediante adición secuencia de una solución madre de NADP+, EDTA, glucosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en tampón fosfato (pH 7,4), el compuesto de ensayo, y una solución de sustrato convencional y microsomas de hígado humano en tampón fosfato (pH 7,4). El volumen total es de 200 µl. Las correspondientes incubaciones de control con y sin inhibidor convencional tienen lugar también en la placa de 96 pocillos. Se detienen las incubaciones tras el respectivo tiempo de incubación mediante adición de 100 µl de acetonitrilo en el que hay un patrón interno adecuado. Se eliminan mediante centrifugación proteínas precipitadas (3000 rpm, 10 minutos, 10° C). Se combinan los sobrenadantes

resultantes de las placas respectivas en una placa y se analizan por CL-EM/EM. Se generan los valores de CI50 de los datos medidos resultantes y se usan para valorar el potencial inhibitorio del compuesto de ensayo.

Tabla B

Ejemplo nº	Coincubación de CYP 3A4 [µM]	Preincubación de CYP 3A4, 30 min. [µM]
59-1	>20	13,1
73	>20	16,6
107	>20	12,9
113	>20	>20
118-1	>20	11,2
120	>20	14,4
147	>20	8,8
166	>20	17,6
169	>20	17,0
171	>20	7,8
172	>20	9,6
242	>20	15,8
244	>20	>20
245	>20	>20
249	>20	18,3
250	>20	19,4
252	>20	>20

Ejemplo nº	Coincubación de CYP 3A4 [µM]	Preincubación de CYP 3A4, 30 min. [µM]
261-1	>20	19,0
261-2	>20	15,0
271-1-1	>40	25,6
273-1-2	>20	13,7
276	>20	18,2

8. <u>Ensayo para valorar la inhibición de CYP3A4 irreversible</u>

La inhibición del enzima citocromo P450, especialmente la inhibición del enzima irreversible, también denominada como inhibición basada en mecanismo (MBI), es una propiedad metabólica no deseada de una sustancia que puede conducir, tras administración concurrente de otros medicamentos, a interacciones de fármaco considerables. Los criterios para la presencia de una inhibición irreversible son una inhibición dependiente de tiempo, concentración y cofactores (nicotinamida adenin dinucleótido fosfato, NADPH). A este respecto, los compuestos según la invención se incuban *in vitro* con microsomas de hígado humano, se determina la influencia en la actividad de CYP3A4 y la degradación metabólica del principio activo nuevo, y se obtienen de esto los parámetros prototípicos k_{inact}, K_i y la relación de reparto r.

Procedimiento:

Se incuban los compuestos según la invención con concentraciones de 2-20 µM. A este respecto, se preparan soluciones madre de los principios

activos con una concentración de 0,2-2 mM en acetonitrilo y después se pipetean con una dilución 1:100 en la mezcla de incubación. Se incuban los microsomas del hígado en tampón de fosfato de potasio 50 mM (pH 7,4) con y sin sistema de generación de NADPH constituido por $NADP^+$ 1 mM, glucosa-6-fosfato 5 mM y 1 unidad de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, a 37° C. Después de los tiempos de preincubación definidos de 0-50 min, se extraen alícuotas de estas mezclas, se diluyen 1:25 en una nueva incubación, y se incuban en presencia de testosterona y sistema de generación de NADPH fresco de nuevo durante 20 min. Se detienen estas mezclas de incubación con acetonitrilo (concentración final aproximadamente 30 % en v/v), y se elimina la proteína mediante centrifugación a aproximadamente 15 000 x g. Las muestras detenidas de este modo se analizan, bien directamente, o bien se conservan a -20° C hasta que se analicen.

Los análisis tienen lugar por cromatografía líquida de alta resolución con detección por espectrometría de masas (CL-EM). Se cuantifica la formación de 6β-hidroxitestosterona como medida de la actividad de CYP3A4, y la sustancia de ensayo que aún queda. Se determinan a partir de estos los parámetros k_{inact}, K_i y la relación de reparto r de modo que se evalúen los nuevos principios activos respecto a MBI.

Tabla C

Ejemplo nº.	**Relación de reparto r**
56-1	100
59-1	220
73	> 500

Ejemplo nº.	Relación de reparto r
107	> 400
113	> 500
118-1	250
147	90
169	> 500
172	120
261-1	> 200
266-1	> 200
271-1-1	> 200
273-1-2	> 200
277-1-1	> 200

C. Realizaciones ejemplo de composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto de la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de la compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

Se granula la mezcla del compuesto de la invención, lactosa y almidón con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. Se mezclan los gránulos tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos convencional (formato del comprimido, véase anteriormente). Una fuerza de prensa nominal para el prensado es 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de la invención, 1000 mg de etanol (al 96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de la compañía FMC, Pennsylvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de la invención corresponde a 10 ml de suspensión para vía oral.

Producción:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se incorpora a la suspensión el compuesto de la invención. Se realiza la adición del agua con agitación. Hasta que termina el hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 horas.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto de la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de la invención corresponde a 20 g de solución para vía oral.

Preparación:

Se suspende el compuesto de la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

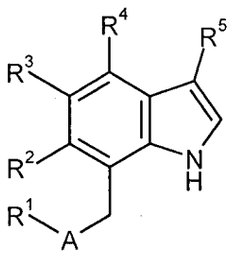
Solución para vía i.v.:

Se disuelve el compuesto de la invención en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente tolerable (por ejemplo, solución de sal común isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se usa para rellenar en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

Habiéndose descrito la presente invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I),

en la que

A representa –S-, –S(=O)– o –S(=O)$_2$–,

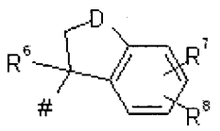
R^1 representa alquilo (C_1-C_4) o ciclopropilo,

R^2 representa hidrógeno, flúor o cloro,

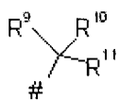
R^3 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^4 representa hidrógeno o flúor,

R^5 representa un grupo de fórmula



o



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

D representa –CH_2-, -O-, -CH_2-CH_2- o –CH_2-O-,

R^6 representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6),

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo y ciano

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, hidroxilo y ciano,

R^7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo o alcoxi (C_1-C_4),

R^8 representa hidrógeno, halógeno, metilo o trifluorometilo,

R^9 representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en el que fenilo, naftilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y trifluorometiltio,

o

en el que dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes de un anillo de fenilo forman juntos un grupo de fórmula -O-CH_2-O-, -O-CHF-O-, -O-CF_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- o -O-CF_2-CF_2-O-,

R^{10} representa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o fenilo,

en el que alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo y ciano,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, hidroxilo y ciano,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y trifluorometiltio,

R^{11} representa hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo o ciclopropilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1, en la que

A representa –S(=O)– o –$S(=O)_2$–,

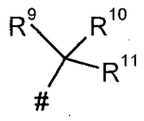
R^1 representa metilo o etilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa fenilo, naftilo o benzotienilo,

en el que fenilo, naftilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo y metoxi,

o

en el que dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes de un anillo de fenilo forman juntos un grupo de fórmula -O-CH_2-O- o -O-CF_2-O-,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropil-2-ilo, 1-hidroxiciclopropil-2-ilo o fenilo,

en los que 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, ciclopropilo, 1-cianociclоprop-2-ilo y 1-hidroxiciclоprop-2-ilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano y metilo,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1, en la que

A representa –S(=O)– o $–S(=O)_2–$,

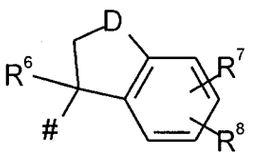
R^1 representa metilo o etilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

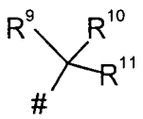
R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



o



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

D representa $-CH_2-$ o $-CH_2-O-$,

R^6 representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6),

en el que alquilo (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_6) pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y ciano,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_6) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y ciano,

R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

R^8 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

R^9 representa fenilo, naftilo o benzotienilo,

en el que fenilo, naftilo y benzotienilo pueden estar sustituidon con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo y metoxi,

o

en el que dos sustituyentes unidos a átomos de carbono adyacentes de un anillo de fenilo forman juntos un grupo de fórmula -O-CH_2-O- o -O-CF_2-O-,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo, cicloalquilo (C_3-C_7) o fenilo,

en los que 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-1-metilet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo, 1-ciano-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-ciano-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-cianoprop-3-ilo, 1-ciano-1-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2-metilprop-3-ilo, 1-ciano-3-metilprop-3-ilo, 1-ciano-2,3-dimetilprop-3-ilo, 1-hidroxiet-2-ilo, 1-hidroxi-1-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-2-metilet-2-ilo, 1-hidroxi-1,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilet-2-ilo, 1-hidroxiprop-3-ilo, 1-hidroxi-1-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-3-metilprop-3-ilo, 1-hidroxi-2,3-dimetilprop-3-ilo y cicloalquilo (C_3-C_7) pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y ciano,

y

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, ciano y metilo,

R^{11} representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1 ó 3, en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

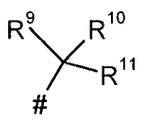
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula

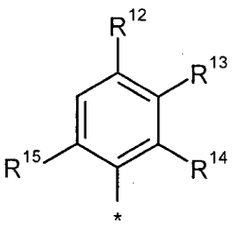


en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13}, R^{14} y R^{15} sea hidrógeno,

R^{10} representa ciclopropilo,

en el que ciclopropilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

y

en el que ciclopropilo puede estar sustituido con un sustituyente ciano,

R^{11} representa metilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1 ó 3, en el que

A representa $-S(=O)_2-$,

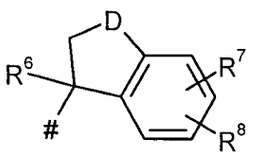
R^1 representa metilo o etilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

D representa $-CH_2-$,

R^6 representa metilo, etilo o ciclopropilo,

R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^8 representa hidrógeno, flúor o cloro,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1 ó 3, en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

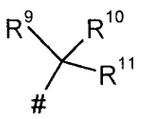
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula

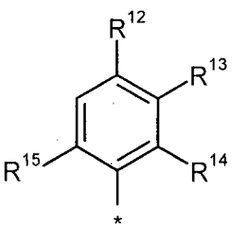


en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13}, R^{14} y R^{15} sea hidrógeno,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo o 1-cianoprop-3-ilo,

R^{11} representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

7. Compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1 ó

2, en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

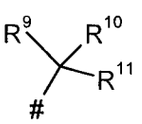
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula

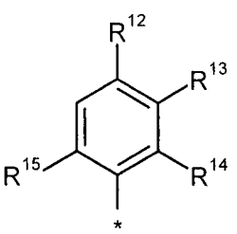


en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

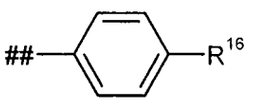
R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13},

R^{14} y R^{15} sea hidrógeno,

R^{10} representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión a $-CR^9R^{11}$,

R^{16} representa flúor o cloro,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

8. Compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

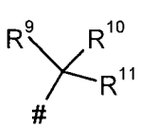
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula



en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa fenilo o benzotienilo,

en el que fenilo y benzotienilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{10} representa 1-cianoet-2-ilo, 1-ciano-2-metilet-2-ilo o 1-cianoprop-3-ilo,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

9. Compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, en la que

A representa $-S(=O)_2-$,

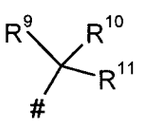
R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de fórmula

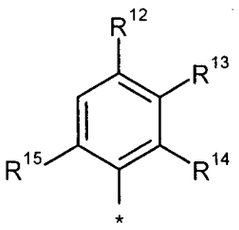


en la que

representa el punto de unión al indol,

y

R^9 representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CR^{10}R^{11}$,

R^{12} representa flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

R^{13} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{14} representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^{15} representa hidrógeno, flúor o cloro,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{13}, R^{14} y R^{15} sea hidrógeno,

R^{10} representa ciclopropilo,

en el que ciclopropilo puede estar sustituido con un sustituyente ciano,

o

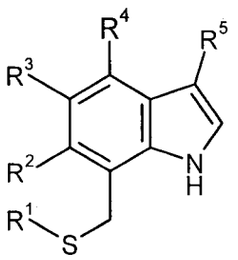
en el que ciclopropilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

R^{11} representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque

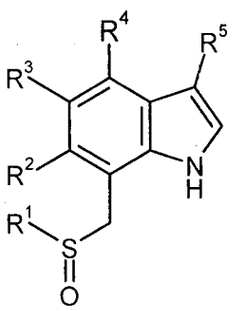
[A] se hace reaccionar un derivado indol de fórmula (I-1)



(I-1),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9,

en un disolvente inerte con un agente oxidante adecuado, preferiblemente ácido *meta*-cloroperbenzoico, dando un compuesto de fórmula (I-2)

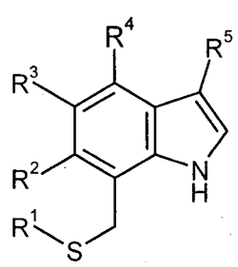


(I-2),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9,

o

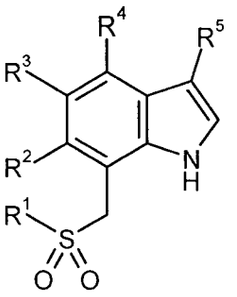
[B] se hace reaccionar un derivado indol de fórmula (I-1)



(I-1),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9,

en un disolvente inerte con un agente oxidante adecuado, preferiblemente ácido *meta*-cloroperbenzoico, dando un compuesto de fórmula(I-3)

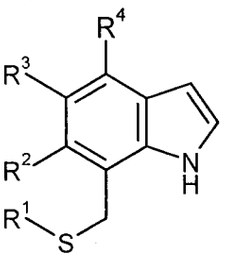


(I-3),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9,

o

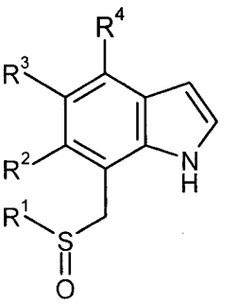
[C] se oxida un derivado de indol de fórmula (II)



(II),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9,

en un disolvente inerte con un agente oxidante adecuado, preferiblemente ácido *meta*-cloroperbenzoico, dando un compuesto de fórmula (II-2)



(II-2),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9,

este último se hace reaccionar después en un disolvente inerte en presencia de un ácido y/o ácido de Lewis adecuado con un compuesto de fórmula (XI)

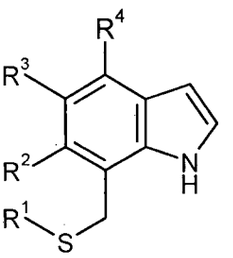
$$R^5\text{—OH} \quad \text{(XI)},$$

en la que R^5 tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 9,

dando un compuesto de fórmula (I-2),

o

[D] se oxida un derivado de indol de fórmula (II)

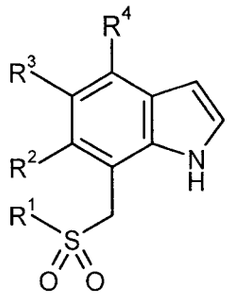


(II),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9,

en un disolvente inerte con un agente oxidante adecuado,

preferiblemente ácido *meta*-cloroperbenzoico, dando un compuesto de fórmula (II-3)



(II-3),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9,

este último se hace reaccionar después en un disolvente inerte en presencia de un ácido y/o ácido de Lewis adecuado con un compuesto de fórmula (XI)

$$R^5\text{—OH} \quad \text{(XI)},$$

en la que R^5 tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 9,

dando un compuesto de fórmula (I-3),

y dado el caso los compuestos resultantes de fórmula (I-2) o (I-3) se separan mediante procedimientos conocidos por un especialista en la técnica en sus enantiómeros y/o diastereómeros, y/o se transforman con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

11. Compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a

9, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

12. Compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, presión sanguínea elevada, fallo cardiaco agudo y crónico, las secuelas de un infarto de miocardio, cirrosis hepática, fallo renal y apoplejía.

13. Uso de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, presión sanguínea elevada, fallo cardiaco agudo y crónico, las secuelas de un infarto de miocardio, cirrosis hepática, fallo renal y apoplejía.

14. Medicamento que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con un adyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.

15. Medicamento que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o más principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por inhibidores de ACE, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueadores beta, ácido acetilsalicílico, diuréticos, antagonistas del calcio, estatinas, derivados de digitalis (digoxina), antagonistas de la vasopresina, antagonistas de la adenosina A1,

Este recibo debe ser utilizado
Unicamente para anexar a
Marca: PC1 16D2009 1004305

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 98,652
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-161163- -00000-0000
Fecha: 2010-12-22 17:20:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 632

***** C O N S I G N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387316274	22/11/2010	5,790,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
			TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Este debe ser aplicado únicamente para trámites de Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca PC1EP0009 1004305

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,426
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-161163- -00000-0000
Fecha: 2010-12-22 17:20:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 632

***** C O N S I G N [illegible]

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391872224	03/11/2010	6,094,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Este recibo debe ser utilizado
únicamente para tramites de
Echeverry e Hijos Ltda.
PC1 / EP 2009 / 009305

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 106,929
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2010

Este recibo debe ser utilizado
únicamente para tramites de
Echeverry e Hijos Ltda.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-161163- -00000-0000

Fecha: 2010-12-22 17:20:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 632

***** C O N S .

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387316296	15/12/2010	16,039,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	78,000.00
		TOTAL : $	79,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

632

Este recibo debe ser utilizado Únicamente para tramites de Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Marca: Pal EP0091009305

Expediente:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-161163- -00000-0000

Fecha: 2010-12-22 17:20:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 632

ERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 106,928
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387316296	15/12/2010	16,039,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	78,000.00
		TOTAL : $	78,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
TE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
DA POR NINGUN RECIBO.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-161163- -00000-0000
Fecha: 2010-12-22 17:20:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 632

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE U

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (*capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen*)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA		
	Radicación No.	10 161163
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/004305
	Fecha inicio fase nacional	25/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 0 3 9 0 3

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se consideraró abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

04 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11

sensibilizantes del calcio, nitratos y antitrombóticos.

16. Medicamento tal como se reivindica en la reivindicación 14 ó 15, para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, presión sanguínea elevada, fallo cardiaco agudo y crónico, las secuelas de un infarto de miocardio, cirrosis hepática, fallo renal y apoplejía.

17. Procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, presión sanguínea elevada, fallo cardiaco agudo y crónico, las secuelas de un infarto de miocardio, cirrosis hepática, fallo renal y apoplejía en seres humanos y animales mediante el uso de una cantidad efectiva de al menos un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o de un medicamento tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16.

7-SULFANILMETIL-, 7-SULFINILMETIL- Y 7-SULFONILMETILINDOLES SUSTITUIDOS Y EL USO DE LOS MISMOS

Resumen

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 7-sulfanilmetil-, 7-sulfinilmetil- y 7-sulfonilmetilindol, a procedimientos para la preparación de los mismos, al uso de los mismos solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, y al uso de los mismos para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País **10 2008 030 207.4** **25/06/2008** **DE**	(51) Int Cl: (71)Solicitante(s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** (72) Inventor(es) **KOLKHOF, Peter; BRÜNS, Astrid; THEDE, Kai; SCHLEMMER, Karl-Heinz; HILLISCH, Alexander; LANG, Dieter; GERISCH, Michael; GÖLLER, Andreas; GROSSER, Rolf; SCHMECK, Carsten; WOLTERING, Elisabeth; PRIEN, Olaf; PAULSEN, Holger; KERN, Armin** (74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: **25/01/11** Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: **16 - 06 -09** No. de solicitud **PCT/EP2009/004305**	(87)Publicación Internacional Fecha:**30 - 12 - 09** Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: **WO2009/156072 A1**
(54) Titulo: **7-SULFANILMETIL-, 7-SULFINILMETIL- Y 7-SULFONILMETILINDOLES SUSTITUIDOS Y EL USO DE LOS MISMOS**	

Resumen:

Nuevos derivados de 7-sulfanilmetil-, 7-sulfinilmetil- y 7-sulfonilmetilindol, a procedimientos para la preparación de los mismos, al uso de los mismos solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, y al uso de los mismos para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.