



QF



T1

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

OKA

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-75686

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

1/2

TITULO: MODULADORES DE INDOL SULFONAMIDA DE RECEPTORES DE
PROGESTERONA

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: LILLY CORPORATE CENTER, INDIANAPOLIS, INDIANA 46285
E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTA 21 de Julio de 2008

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075686- -00000-0000

Fecha: 2008-07-22 16:11:47 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 264

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000121

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)****Nombre:** ELI LILLY AND COMPANY**Dirección:** Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285 E.U.A.**Nacionalidad o Domicilio:** Estadounidense**Lugar de Constitución:** Estados Unidos de
América**Teléfono:** **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** CARLOS R. OLARTE**Dirección:** World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799**E-mail:** office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.782.747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)****Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA**Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA**Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/060626

Fecha Enero 17, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/087488

Fecha Agosto 2, 2007

6

**Título (54) MODULADORES DE INDOL SULFONAMIDA DE RECEPTORES DE
PROGESTERONA****Clasificación Internacional (51)** C07D 209/10, C07D 209/12, C07D 209/14,
C07D 209/18, C07D 209/24, C07D 401/04, C07D 403/04**Prioridad**
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 24, 2006

(31) Número de Solicitud

60/761,637

9

Comprobante de pago No. 08,57,455**Fecha** Julio 18 de 2008

10

ANEXOS

☒

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.

☒

Poderes, si fuere el caso. *Adjunto copia simple. Ver Exp. No. 07.228.249*

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción 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 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/060626

1. **BLEISCH, Thomas, John**
150 Lansdowne Drive,
Noblesville, Indiana 46060
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
2. **CLARKE, Christian, Alexander**
13028 Veon Drive, Fishers,
Indiana 46038
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
3. **DODGE, Jeffrey, Alan**
7110 Lantern Road,
Indianapolis, Indiana 46256
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
4. **JONES, Scott, Alan**
922 Southwood Drive,
Indianapolis, Indiana 46227
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
5. **LOPEZ, Jose, Eduardo**
10224 Cheswick Lane,
Fishers, Indiana 46038
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/060626

6. **LUGAR, Charles, Willis, III**
13100 Highland Springs Court,
Mccordsville, Indiana 46055
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
7. **MUEHL, Brian, Stephen**
530 Leisure Lane,
Greenwood, Indiana 46142
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
8. **RICHARDSON, Timothy, Ivo**
8826 Pin Oak Drive,
Zionsville, Indiana 46077
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
9. **YEE, Ying, Kwong**
1615 NE 155th Avenue,
Portland, Oregon 97230
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
10. **YU, Kuo-long**
1312 Huntington Woods Road,
Zionsville, Indiana 46077
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075686- -00000-0000

Fecha: 2008-07-22 16:11:47 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 264

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 57,455
FECHA : JULIO 18 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISREK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4807180	18/07/2008	3,821,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita

Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana

Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana 6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés-español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

Hola Keva (

MARLEN NEIRA CASTRO
Productora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

El suscrito,

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend, and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

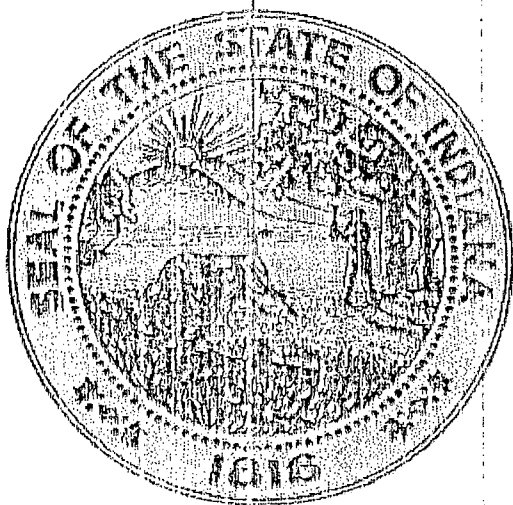
Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Todd Rokita

Indiana Secretary of State



*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK & FRIED, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

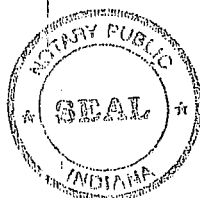
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayer de edad y domiciliado

Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Catherine Michel
Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, BLEISCH, Thomas, John
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, CLARKE, Christian, Alexander
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, DODGE, Jeffrey, Alan
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, JONES, Scott, Alan
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, LOPEZ, Jose, Eduardo
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, LUGAR, Charles, Willis III
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, MUEHL, Brian, Stephen
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, RICHARDSON, Timothy, Ivo
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, YEE, Ying, Kwong
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, YU, Kuo-Long

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/087488 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 209/10 (2006.01) C07D 209/24 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)

[US/US]; 1312 Huntington Woods Road, Zionsville,
Indiana 46077 (US).

(74) Agents: MYERS, James, B. et al.; Eli Lilly And Com-
pany, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/060626 ✓ (81)

(22) International Filing Date: 17 January 2007 (17.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/761,637 ✓ 24 January 2006 (24.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ✓ BLEISCH,
Thomas, John [US/US]; 150 Lansdowne Drive, No-
blesville, Indiana 46060 (US). ✓ CLARKE, Christian,
Alexander [US/US]; 13028 Veon Drive, Fishers, Indiana
46038 (US). ✓ DODGE, Jeffrey, Alan [US/US]; 7110
Lantern Road, Indianapolis, Indiana 46256 (US). ✓ JONES,
Scott, Alan [US/US]; 922 Southwood Drive, Indianapolis,
Indiana 46227 (US). ✓ LOPEZ, Jose, Eduardo [US/US];
10224 Cheswick Lane, Fishers, Indiana 46038 (US).
✓ LUGAR, Charles, Willis, III [US/US]; 13100 High-
land Springs Court, Mccordsville, Indiana 46055 (US).
✓ MUEHL, Brian, Stephen [US/US]; 530 Leisure Lane,
Greenwood, Indiana 46142 (US). ✓ RICHARDSON, Timo-
thy, Ivo [US/US]; 8826 Pin Oak Drive, Zionsville, Indiana
46077 (US). ✓ YEE, Ying, Kwong [US/US]; 5127 Briar-
stone Trace, Carmel, Indiana 46033 (US). ✓ YU, Kuo-long

Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

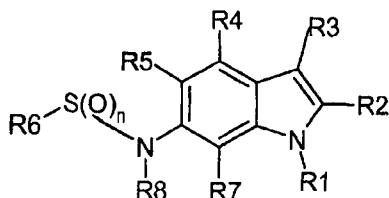
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INDOLE SULFONAMIDE MODULATORS OF PROGESTERONE RECEPTORS



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula (I), wherein n is 1 or 2, and R1, R2,
R3, R4, R5, R6, R7, and R8 are as defined herein, their preparation, pharma-
ceutical compositions, and methods of use are disclosed.

WO 2007/087488 A2

-1-

INDOLE SULFONAMIDE MODULATORS OF PROGESTERONE RECEPTORS

FIELD OF THE INVENTION

The current invention relates to the fields of medicinal organic chemistry, pharmacology, and
5 medicine. Further, the current invention relates to novel compounds and methods useful for the treatment
of tumors, gynecological disorders, and related symptoms and sequelae.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Leiomyomas are the most common non-cancerous tumor in women of childbearing age. Uterine
leiomyomas (or fibroids) are considered to be benign tumors of muscle and connective tissue that develop
10 within or are attached to, the uterine wall. It is estimated from ultrasound examination that over 70% of
women will develop fibroids by the time they reach menopause. (Baird et al., Am J. Obstet. Gynecol. 2005;
188: 100-107; and Cramer et al. Am. J. Clin Pathol. 1990; 90: 435-438.) While not all women are
symptomatic to warrant therapy, a significant number of women experience moderate to severe symptoms
including abnormal uterine bleeding, pelvic pressure and pain, and reproductive dysfunction.

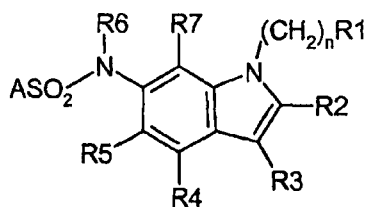
15 Current treatment therapies include surgical intervention, such as, hysterectomies and
myomectomies. Less invasive procedures include: uterine artery embolization and thermoablative
coagulation. Medical therapies include hormone treatment. Currently the only FDA approved hormone
treatment is the use of a GnRH (gonadotropin-releasing hormone) agonist preoperatively with iron.
(Walker and Stewart, Science, 2005; 308: 1589-1592.) The GnRH agonist therapy is often limited to 1-3
20 months because of measurable bone loss which leads to osteoporosis with long term use. Further, the
GnRH agonist treated myomas often return to pre-treatment size within weeks of therapy cessation.
Consequently, this treatment is often used to reduce the size of the myoma and allow the woman to prepare
for its eventual surgical removal. (Stewart, Lancet, 2001; 357: 293-298.)

These options have undesirable consequences for women who wish to conceive at a later time.
25 Obviously, a hysterectomy would prohibit subsequent conception, and the other surgical options also
present risks, including uterine rupture and recurrent fibroids. Medical treatment can also cause significant
side effects. For example, GnRH agonists produce an environment in the body that is very similar to that of
menopause, with associated side effects like hot flashes, vaginal dryness, and, as noted above, loss of bone
density. These and other problems highlight the continuing need to treat and ameliorate the gynecological
30 disorders such as myomas in general, more specifically but not exclusively, leiomyomas, and
endometriosis, and their attendant symptoms.

As further background, the following references describe indole or indoline structures and their
therapeutic use.

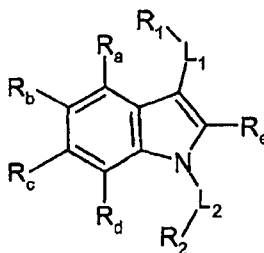
Merce et al. in WO 2005/013976 disclose indole-6 sulfonamide derivatives of the following
35 formula substituted as described therein:

-2-



which are stated to be useful as 5-HT-6 modulators.

Hsieh et al. in US 6,933,316 disclose indole compounds of the formula below and substituted as described therein:



5

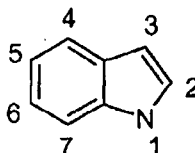
which are stated to exhibit anti-cancer activities and function by targeting microtubule polymerization /depolymerization.

The above references either do not described efficacious treatment of abnormal tissue growth or compounds useful as progesterone receptor ligands. Further, the described compounds exhibit one or more undesirable characteristics including low bioavailability, low progesterone binding affinity, non specific binding to hormone receptors in general, i. e., absence of progesterone receptor (PR) specific binding, and no or low efficacious treatment of tumors, in general, and more specifically no or low efficacious treatment of myomas, leiomyomas, and endometriosis. Consequently, a significant need remains for effective compounds and treatment method(s) for tumors, gynecological disorders, and related sequelae. The present invention addresses these needs.

15

SUMMARY OF THE INVENTION

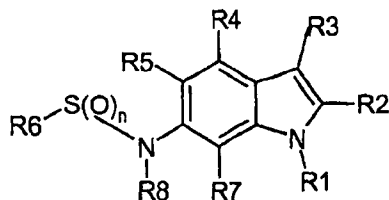
Unless specified to the contrary, the following numbering system for the indole core illustrated below will be used in the present application:



20

-3-

The present invention provides a compound of Formula I:

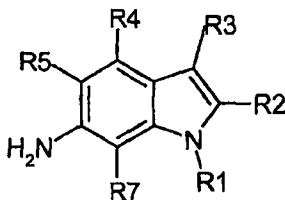


I

where n is 1 or 2 and R1-R8 are herein described. For selected applications, preferred compounds of the present invention are selective progesterone receptor modulators (SPRMs).

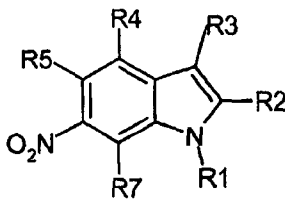
In another form, the present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to Formula I as defined above and one or more of the following: a carrier, a diluent, and an excipient.

The present invention also provides a method of preparing a compound of Formula I above. In one form the method includes combining a compound of Formula II



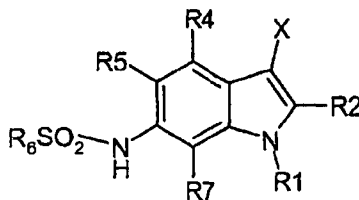
II

with a base and R6SO₂Cl. This method can also include reducing the nitro group on a compound of Formula IIA below to the amine.



IIA

In another form the method includes replacing the halogen (X) in the indole 3 position on Formula III below



-4-

III

with an optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl group. This method can include first replacing the halogen with a more reactive leaving group such as the dioxaborolane group formed from bis(pinacolato)diboron, for example.

5 In another form, the present invention provides a method of modulating progesterone receptor activity and/or treating diseases mediated by modulation of the progesterone receptor activity in a mammal including non-human and human (more specifically female). The method comprises administering a therapeutically effective composition comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof to a patient. In a preferred embodiment, the method comprises administering a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof exhibiting a high degree of progesterone receptor (PR) binding selectivity. In a more preferred embodiment, the administered compounds exhibit a progesterone receptor binding selectivity greater than or equal to about 5 times that for the androgen receptor (AR), glucocorticoid receptor (GR), and mineralocorticoid receptor (MR), as determined by comparing the individual IC_{50} values or the K_i values from the respective binding assays. In another preferred embodiment, the method comprises administering a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof capable of or selected to elicit a PR agonist affect, a PR antagonist affect, a partial PR agonist affect, or a partial PR antagonist affect or a mixture of these affects.

20 In yet another form, the present invention provides a method of treating or ameliorating the effects of one or more of: tumors; neoplasms; myomas (myomata); leiomyomas (uterine fibroids); endometriosis (adenomyosis); postoperative peritoneal adhesions; endometrial hyperplasia; polycystic ovary syndrome; carcinomas and adenocarcinomas of the uterus, ovary, breast, colon, and prostate; infertility; fertility control; female sexual function; other gynecological or menstrual syndromes, such as, abnormal or dysfunctional bleeding, amenorrhea, menorrhagia, hypermenorrhoea, and dysmenorrhea; or pathological sequelae due to the above disorders/syndromes in a mammal including non-human and human (more specifically female).

25 In yet another form, the present invention provides a method of treating endometriosis or symptoms and pathological sequelae due to endometriosis.

30 In another form, the present invention provides a method of treating or ameliorating the effects of gynecological or menstrual disorders in a mammal by administering a therapeutically effective dose of a compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers to said mammal.

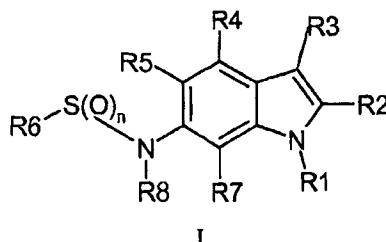
35 In still yet another form, the present invention provides use of a compound for the manufacture of a medicament for treating or ameliorating the effects of one or more of: leiomyomas, endometriosis, and dysfunctional bleeding.

-5-

The present invention also provides a combination therapy, administered either as a concurrent, sequential, or intermittent treatment regime, involving a compound of Formula I and one or more of: selective estrogen receptor modulators (SERMs), estrogen, ER agonists, ER antagonists, selective androgen receptor modulators (SARMs), gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists, antagonists, progesterone (P₄), progestins, and other PR agonists and modulators.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In one form the present invention provides novel compounds of Formula I



10

wherein:

n is 1 or 2;

R1 is selected from: C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ cyanoalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylheteroaryl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkylidicycloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₆ alkyl-O-R9, C₀-C₆ alkyl C(S)R9, C₀-C₆ alkylCO₂R9, -SO_nR11, wherein each of the cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl listed either singularly or in combination with an alkyl moiety are optionally substituted, with from one to three groups individually selected from: halo, -CN, -OH, oxo, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ cyanoalkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₀-C₃ alkylNO₂, -OC₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl, C₀-C₃ alkylNR12R13, C₀-C₃ alkylC(O)R12, C₀-C₃ alkylC(O)OR12, C(O)NR12R13, C(S)NR12R13, CH₂OR12, -SR12, S(O)_nR12, -S(O)_nNR12R13, -N(R9)C(O)NR12R13, -N(R12)C(O)OR13, -N(R12)S(O)_nR13, -N(R12)S(O)_nNR12R13, -C=N-OR10, and -cyclo CN₄R9; provided that aryl and heteroaryl are not solely di, or tri substituted with alkoxy substituents;

15

20

25

R2 is selected from H, halo, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl;

R3 is selected from an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, or an optionally substituted bicyclic heteroaryl; wherein the substituted aryl, substituted heteroaryl, and bicyclic heteroaryl are substituted with from one to three groups individually selected from: halo, -CN, -OH, oxo, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ cyanoalkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₀-C₃ alkylNO₂, -OC₁-C₃ alkyl, -OC₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl, C₀-C₃ alkylNR12R13, C₀-C₃ alkylC(O)R12, C₀-C₃ alkylC(O)OR12, -C(O)NR12R13, -C(S)NR12R13, -CH₂OR12, -SR12, -S(O)_nR12, -S(O)_nNR12R13, -N(R9)C(O)NR12R13, -N(R12)C(O)OR13, -N(R12)S(O)_nR13, -N(R12)S(O)_nNR12R13, -C=N-OR10 and -cyclo CN₄R9;

30

-6-

R4, R5, and R7 are each independently selected from: H, halo, -OH, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, -OC₁-C₄ alkyl, -OC₁-C₄ haloalkyl;

R6 is selected from: C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, heterocyclyl, C₁-C₃ alkylheterocyclyl, phenyl, C₁-C₃ alkylheteroaryl, C₀-C₃ alkylNR₉R₁₀, and -N(H)C(O)R₉, wherein each of the cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, and heteroaryl listed either singularly or in combination with an alkyl moiety are optionally substituted with from one to three groups individually selected from halo, -CN, -OH, oxo, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ cyanoalkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₀-C₃ alkylNO₂, -OC₁-C₃ alkyl, and C₁-C₃ hydroxyalkyl;

R8 is selected from: H, C₁-C₄ alkyl;

R9 is individually selected from: H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₀-C₆ alkylheterocyclyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₀-C₆ alkylheteroaryl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl;

R10 is selected from H, C₁-C₆ alkyl, and C₃-C₈ cycloalkyl;

R11 is selected from: C₁-C₆ alkyl, -NR₉R₉, C₀-C₆ alkylcycloalkyl, aryl, heteroaryl, wherein the aryl and heteroaryl groups are optionally substituted with from 1 to 3 groups individually selected from halo, -CN, and -OC₁-C₃ alkyl;

R12 and R13 are individually selected from: H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₀-C₆ alkylheteroaryl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₂-C₆ alkenyl, and C₃-C₈ cycloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one form, More preferred groups for R1 include: C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, aryl, C₁-C₆ alkylaryl, heteroaryl, C₁-C₆ alkylheteroaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclyl, -SO₂R₁₁, and C₁-C₆alkyl-S-R₉, wherein each of the cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl, listed either singularly or in combination with an alkyl moiety is optionally substituted with from 1 to 3 groups individually selected from halo, -CN, -OH, -NO₂, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, and C₁-C₃ hydroxyalkyl.

In another form, preferred R1 groups include: heterocyclyl, C₁-C₆ alkylheterocyclyl, aryl, C₁-C₆ alkylaryl, heteroaryl, and C₁-C₆ alkylheteroaryl, wherein each is optionally substituted with from 1 to 3 groups individually selected from halo, -CN, -OH, -NO₂, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, and C₁-C₃ hydroxyalkyl.

More Preferred groups for R3 include: benzo[1,3]dioxole, benzofuranyl, benzo[1,2,5]thiadiazolyl, benzothiophenyl, chromen-2-onyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl, 1,3-dihydro-benzimidazol-2-onyl, 1,3-dihydro-indol-2-onyl, furanyl, indan-1-onyl, indazolyl, isobenzofuran-1-onyl, isoxazolyl, naphthalenyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolinyl, thiophenyl, thiazolyl, tetrahydrofuranyl, and tetrahydropyranyl, each optionally substituted with from 1 to 3 groups individually selected from: halo, -CN, -OH, -NO₂, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl, -O C₁-C₃ alkyl, -C(S)NR₉R₉, -C=N-OH, -C=N-OR₁₁, and C(O)R₁₁.

-7-

More preferred R6 groups include: C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, heterocyclyl, and C₀-C₆ alkylNR₉R₁₀. Still more, R6 groups include C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, and heterocyclyl.

The present invention also contemplates within its scope the treatment and amelioration of non-malignant conditions such as myomas, leiomyomas (uterine fibroids), endometriosis (adenomyosis), postoperative peritoneal adhesions, and endometrial hyperplasia or pathological sequelae due to the above conditions.

The present invention also includes the treatment and/or amelioration of infertility; control of fertility; female sexual dysfunction; and gynecological or menstrual disorders or syndromes; such as, abnormal or dysfunctional bleeding, amenorrhea, menorrhagia, hypermenorrhoea, and dysmenorrhea or pathological sequelae due to the above diseases, disorders and/or syndromes.

The present invention also includes the treatment and/or amelioration of malignant conditions such as carcinomas and adenocarcinomas of the uterous, ovary, breast, colon, and prostate or pathological sequelae due to the above diseases, disorders and/or syndromes.

The term "modulation" would include, but not be limited to, up-regulation, down-regulation, inhibition, agonism, antagonism of the receptor as appropriate to achieve gene expression and the resulting biological sequelae from such intervention.

The phrase "diseases related to receptor-modulation" or "diseases mediated by receptor activity" refers to any physiological disorder of any origin, response to administration of a receptor modulator either as an agonist, antagonist, partial agonist or partial antagonist, and mixtures thereof.

In the structures illustrated herein the following indicates the atom or point of attachment of the illustrated group to the remaining portion of the molecule:



General chemical terms used in the description of compounds herein described bear their usual meanings. For example, the term "C₁₋₆ alkyl," or "(C₁-C₆) alkyl" or "C₁-C₆ alkyl" refers to a straight or branched aliphatic chain of 1 to 6 carbon atoms. Unless otherwise stated, the term "alkyl" means C₁-C₆ alkyl. Unless specifically denoted to the contrary, the carbon atom of alkyl groups are attached to the rest of the referenced molecule. When used in conjunction with a substituent, the alkyl group can be an alkylene group linking the substituent to the rest of the referenced molecule. The term "C₀-C₆ alkyl" implies an alkyl group as indicated above, however when the term C₀ applies, the alkyl group is not present. In this embodiment, the remaining group(s) attach directly to the rest of the referenced molecule without the intermediacy of the linking, alkylene group.

The terms alkenyl and alkynyl, for example, a C₂-C₆ alkenyl group (or a C₂-C₆ alkynyl group) as used herein mean that the respective groups can include 1, 2, or 3 double bonds (or triple bonds). If more than one double or triple bond is present in the group, the double and triple bonds can be conjugated or non-conjugated.

The invention also contemplates that the terms "C₁-C₆ alkyl", "C₂-C₆ alkenyl" and similar terms also encompass the specified alkyl or alkenyl or similar moiety, which may be chiral, regio or stereoisomeric. Such chiral or regio or stereoisomeric moieties as substituents are also included within the scope of the present invention.

5 The term "cycloalkyl" as used herein refers to a cyclic C₃-C₈ moiety having only carbon atoms as ring members and that each carbon atom ring member includes an appropriate number of hydrogen atoms or is optionally substituted with one or more substituents as described herein. It will be understood that the term also contemplates that the ring can include one or more carbon-carbon double bonds.

10 The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" refers to a 5-10 membered mono or fused bicyclic ring, which may be saturated or partially unsaturated, and can contain 1-5 heteroatoms. The term "heteroatom" as used herein means an atom selected from N, S, or O. The heterocycle, heterocyclyl, or heterocyclic rings can optionally be substituted at the ring carbon, nitrogen, or sulfur atom(s) unless otherwise specified with one or more of the substituents listed below. The heterocyclic ring is attached to the referenced compound or substructure. In one form, mono heterocyclic rings are preferred. In another
15 form, preferred heterocyclic groups include benzothiophene, dioxarane, hexamethyleneimino, indolyl, isoquinolyl, morpholino, piperidinyl, pyridinyl, pyrrolidinyl, quinolyl, tetrazolyl, and thiomorpholino. As a corollary, the term "alkylheterocyclic" or "alkylheterocycle" is understood to mean that the alkyl group is attached to the heterocycle and the point of attachment to the rest of the referenced molecule or substructure is the alkyl group (or alkylene group).

20 The term "haloalkyl" as used herein refers to an alkyl group (as noted above) substituted with one or more halo atoms selected from F, Br, Cl, and I. In selected forms of the present invention, difluoroalkyls for example, difluoromethyl groups, -CHF₂, are preferred.

25 The term "hydroxyalkyl" as used herein refers to an alkyl group substituted with one or more hydroxyl groups where a carbon atom of the alkyl group is attached to the referenced molecule or portion thereof.

 The term "alkoxy" or "-OC₁-C₆ alkyl" as used herein refers to an alkyl group attached to the referenced molecule or portion thereof via an oxygen atom.

30 The term "aryl" or "optionally substituted aryl" refers to a cyclic aromatic moiety. Illustrative aryl moieties include monocyclic or bicyclic fused rings, such as but not limited to: phenyl, naphthylene, phenanthrene, anthracene, and the like. When substituted, the aryl moiety can be substituted with one or more substituents listed below.

 The term "phenyl" or "optionally substituted phenyl" refers to an aromatic moiety having 6 ring carbons with an appropriate number of hydrogen atoms. An optionally substituted phenyl moiety can have one or more substituents as listed below attached to the ring carbons.

35 The term alkylaryl refers to an alkyl moiety substituted by an aryl group (as described above). For example, C₁-C₆ alkylaryl indicates that an aryl group is attached to a C₁-C₆ alkyl moiety (or alkylene group) and that the resulting C₁-C₆ alkylaryl is attached to the rest of the referenced molecule via the alkyl moiety (or alkylene group). Benzyl is a preferred alkylaryl moiety.

-9-

The term "heteroaryl," or "heteroaromatic" refers to substituted or unsubstituted 5 to 10 membered ring(s) that is/are considered to exhibit aromatic character and have from 1 to 4 heteroatoms as ring members. Heteroaryl, or heteroaromatic rings as used herein include monocyclic or bicyclic fused rings. As used in the present invention, for bicyclic heteroaryl or heteroaromatic fused rings, both rings do not have to be aromatic. For example, benzofused bicyclic rings are included within the terms heteroaryl and heteroaromatic rings. Unless specified to the contrary, the aromatic ring is directly attached to the referenced indole compound or substructure. Examples of heteroatoms include: O, S, and N. Illustrative examples of heteroaryls include but are not limited to: benzodioxolyl, benzimidazolyl, benzofuryl, benzothienyl, furyl, imidazolyl, imidazolidinone-yl, imidazolone-yl, imidazopyridinyl, indazolyl, indolyl, isothiazolyl, isobenzofuranyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, quinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, triazolone-yl, thienyl, and isomers thereof. Unless specified to the contrary, the heteroaryl or heteroaromatic moiety, including the heteroatoms, can be substituted with one or more of the substituents listed below.

Unless specifically noted to the contrary, the term "optionally substituted" or "substituted" when used with groups such as, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, and/or heterocyclyl is intended to refer to the groups whether they are used individually or in conjunction with another group or moiety and means that the group is substituted with one or more substituents listed herein--typically, but exclusively by replacing one or more hydrogens. The substituents include: halo, -CN, -OH, oxo (=O), C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ cyanoalkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₀-C₃ alkylNO₂, -OC₁-C₃ alkyl (or C₁-C₃ alkoxy), C₁-C₃ hydroxyalkyl, C₀-C₃ alkylNR₁₂R₁₃, C₀-C₃ alkylC(O)R₁₂, C₀-C₃ alkylC(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(S)NR₁₂R₁₃, -CH₂OR₁₂, -SR₁₂, -S(O)_nR₁₂, -S(O)_nNR₁₂R₁₃, -N(R₉)C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)C(O)OR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nNR₁₂R₁₃, -C=N-OR₁₂, -cyclo CN_nR₁₂ (optionally substituted tetrazole), where n = 1 or 2 and where R₁₂, and R₁₃ are individually selected from: H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl; C₁-C₆ alkylaryl, C₀-C₆ alkylheteroaryl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₂-C₆ alkenyl, and C₃-C₈ cycloalkyl. Preferred substituents are selected from the group consisting of: F, Cl, -CN, -NO₂, CH₃, C₁-C₃ alkyl, -CF₃, -CHF₃, -CH₂CN, C₂-C₄ alkenyl, -C(O)R₁₂, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)H, -CH₂OR₁₂, -OR₁₂, -SR₁₂, -NR₁₂R₁₃, and -C=N-OR₁₂.

The term "Prodrugs" describes derivatives of the compounds of the invention that have chemically or metabolically cleavable groups and become by solvolysis or under physiological conditions the compounds of the invention, which are pharmaceutically active, in vivo. Derivatives of the compounds of this invention have activity in both their acid and base derivative forms, but the acid derivative form often offers advantages of solubility, tissue compatibility, or delayed release in a mammalian organism (see, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Prodrugs include acid derivatives, such as, esters prepared by reaction of the parent acidic compound with a suitable alcohol, or amides prepared by reaction of the parent acid compound with a suitable amine. Simple aliphatic esters (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl) or aromatic esters derived from acidic groups pendent on the compounds of this invention are preferred prodrugs. Other preferred esters include

-10-

morpholinoethyloxy, diethylglycolamide and diethylaminocarbonylmethoxy. In some cases it is desirable to prepare double ester type prodrugs such as (acyloxy) alkyl esters or ((alkoxycarbonyl)oxy)alkyl esters.

As used herein, the term "protecting group" refers to a group useful for masking reactive sites in a molecule to enhance the reactivity of another group or allow reaction at another desired site or sites following which the protecting group may be removed. Protecting groups are usually used to protect or mask groups including but not limited to -OH, -NH, and -COOH. Suitable protecting groups are known to one of skill in the art and are described in *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley and Sons, New York, 1999.

As used herein, the term "solvate" refers to a crystal (or crystals) of a compound of the invention formed to include a stoichiometric or non-stoichiometric amount of the compound of Formula I and a solvent molecule. Typical solvating solvents include for example, water, methanol, ether, ethanol, ethyl acetate, acetone, acetonitrile, and dimethylformamide. When the solvent is water, the term hydrate for a stoichiometric or non-stoichiometric amount of compound and water (or hemi-hydrate for half the stoichiometric amount of water) may optionally be used.

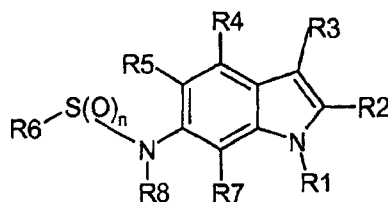
In those instances where a compound of the invention possesses acidic or basic functional groups, various salts may be formed which are more water soluble and/or more physiologically suitable than the parent compound. Salts are conveniently prepared by methods known in the art for example, by treating an acidic compound with a base or by exposing the acidic compound to an ion-exchange resin. Included within the definition of pharmaceutically acceptable salts are the relatively non-toxic, inorganic and organic base or acid addition salts of compounds of the present invention (see, for example salts described in, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Phar. Sci.*, 66: 1-19 (1977) and "A Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use", Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002, which are incorporated herein). Common base addition salts include, for example, salts formed from: arginine, benethamine, benzathine, diethanolamine, diethylamine, ethylenediamine, meglumine, lysine, magnesium, piperazine, calcium, potassium, sodium, tromethamine, and zinc, as well as salts of ammonium, quaternary ammonium, and amine cations, derived from nitrogenous bases of sufficient basicity to form salts with the compounds of this invention. Moreover, the basic group(s) of the compound of the invention may be reacted with suitable organic or inorganic acids to form salts. Common acid addition salts include, for example: acetate, adipate, benzenesulfonate, benzoate, citrate, ethanesulfonate, fumarate, D-gluconate, bromide, chloride, lactate, lactobionate, maleate, methanesulfonic, naphthalene-2-sulfonic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, and p-toluenesulfonic acid.

A compound as illustrated by Formula I may occur as any one of its stereochemical isomers, positional isomers, or regio-isomers, all of which are within the scope of the present invention of the invention. Certain compounds of the invention may possess one or more chiral centers, and thus, may exist in optically active forms. Additional asymmetric carbon atoms can be present in a substituent group such as an alkyl group. The R- and S- isomers and mixtures thereof, including racemic mixtures as well as mixtures of enantiomers or cis- and trans- isomers, are contemplated by this invention. Likewise, when the compounds contain an alkenyl, alkenylene, oximes, and O-alkylated oxime group, there exist the possibility

-11-

of cis and trans isomeric forms of the compounds. All such isomers as well as the mixtures thereof are intended to be included in the invention. If a particular stereoisomer is desired, it can be prepared by methods well known in the art by using stereo-specific reactions with starting materials that contain the asymmetric centers and are already resolved. Alternatively desired stereoisomers may be prepared by methods that lead to mixtures of the stereoisomers and subsequent resolution by known methods. For example, a racemic mixture may be reacted with a single enantiomer of some other compound i.e. a chiral resolving agent.

Reference will now be made to preferred compounds of the present invention, which are illustrated by Formula I



where

n is 1 or 2 and R1-R8 are as described herein, and pharmaceutically acceptable salts of Formula I..

The compounds of the present invention that are specifically exemplified and/or described herein are named and numbered using the "AUTONOM" for ISIS/Draw version 2.5 SP1 or CHEMDRAW ULTRA AUTONOM versions 7.0.1. Preferred compounds of the invention are listed in the following Tables included herein and can also include pharmaceutically acceptable salts solvates, enantiomer, racemates, diastereomers and mixtures of diastereomers thereof.

The geometric isomers associated with the double bonds and the optical isomers associated with asymmetric carbon atoms of compounds of Formula I are also contemplated to be within the scope of the current invention as useful for the treatment of diseases related to PR receptor modulation.

General Synthesis of Indole Intermediates For Use In The Present Invention

The compounds of the instant invention can be synthesized as exemplified in the following Schemes, Examples, and general procedures. However, the following discussion is not intended to limit the scope of the present invention in any way because one of skill in the art is able to extrapolate without undue experimentation from the Schemes and examples herein to other specific compounds within the scope of the invention. Many of the reagents and starting materials can be readily obtained from commercial suppliers or are readily available to one of ordinary skill in the art. Other necessary reagents and starting materials may be made by procedures which are selected from standard techniques of organic and heterocyclic chemistry, techniques which are analogous to the syntheses of known similar reagents or starting materials, and the procedures described in the preparations and examples below, including any novel procedures. The R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, etc, designations used within immediately following

-12-

section are for the purpose of illustrating the various methods of synthesizing compounds of the invention and/or illustrating variability of substituents at the pendent position and are not necessarily synonymous in scope or meaning with similar groups used in the generic structure for compounds of Formula I. However, groups in final compounds of the schemes occupying similar positions are co-extensive in scope and meaning compared to groups occupying similar positions as defined for the generic structure of compounds of Formula I. Specific examples of each of the Methods listed in the Schemes 1-5 are described. It will be understood that the conditions i.e., specific temperature (ranges), solvents, reaction times, and the like, can be modified by those skilled in the art to provide all of the specific compounds as described herein. Consequently the Methods and examples provide general procedures that can be used to prepare compounds of the present invention.

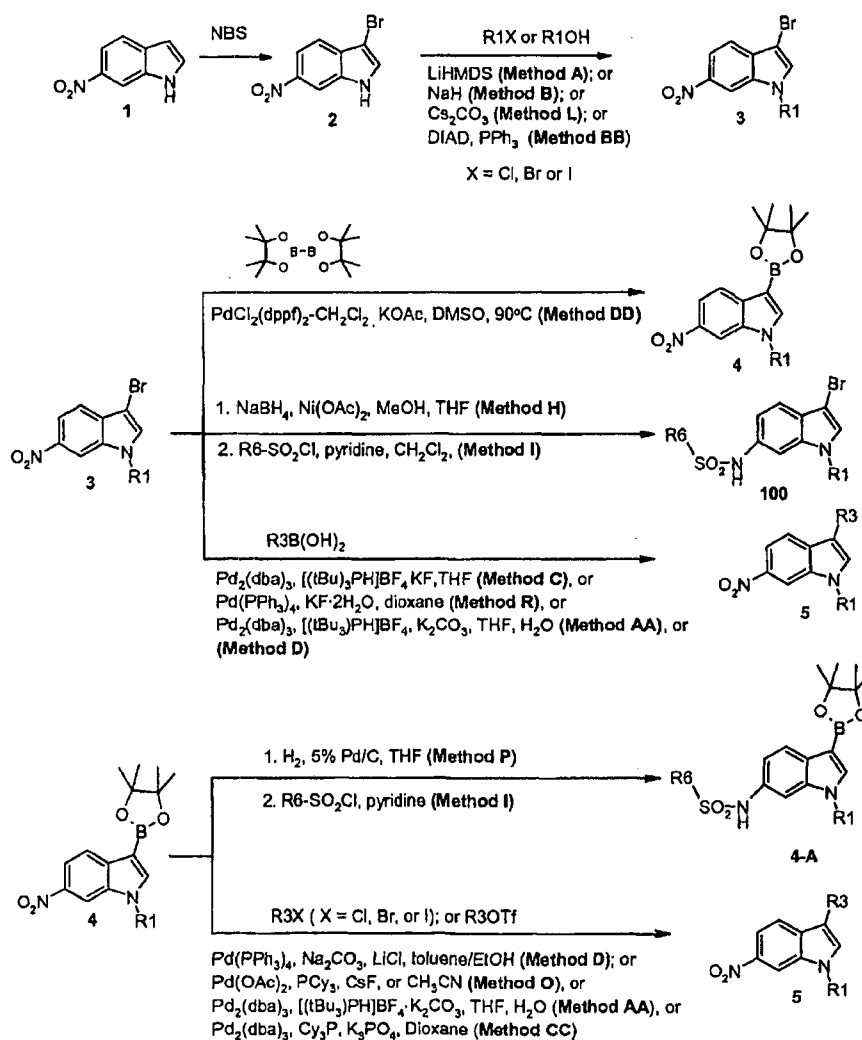
The following terms and abbreviations are used as herein defined.

	DAST	diethylaminosulfur trifluoride
	DEAD	diethyl azodicarboxylate
	DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
15	DPDB	(diphenylphosphino)-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl
	DMF	N,N-dimethylformamide
	DMSO	dimethylsulfoxide
	DMAP	N',N'-dimethylaminopyridine
	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium
20	PdCl ₂ (dppf) ₂	palladium chloride bis(diphenylphosphino ferrocene)
	EtOAc	ethyl acetate
	Et ₂ O	diethyl ether
	FC-1032 resin	polystyrene anchored-(PPh ₂)Pd[P(t-Bu) ₃]Cl ₂ a Pd catalyst from Johnson Matthey Catalysis and Chrial Technologies
25	H NMR	means that the observed H NMR is consistant with the illustrated structure
	HMDS	hexamethyldisilazane
	KOAc	potassium acetate
	LRMS	low resolution mass spectrum
	LiHMDS	lithium hexamethyldisilazide
30	NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
	NBS	N-bromosuccinamide
	RT	room temperature
	THF	tetrahydrofuran
	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
35	PCy ₃	tricyclohexyl phosphine
	Ts	tosylate (p-toluenesulfonyl)
	TsCl	p-toluenesulfonyl chloride
	X	as used herein refer to halides, i.e., I, Br, Cl, or F

-13-

Scheme 1 below, illustrates general synthetic strategies for preparing certain indole intermediates, which can be used to synthesis 6 sulfonamide compounds in accordance with the present invention. Examples of preparations of specific compounds are provided below both in the written examples and Tables. The "Methods" listed in bold text used (in addition with the reagents) in the Schemes are described in more detail in the written examples. The procedures described for these "Methods" can be used as general procedures to prepare the compounds exemplified herein.

Scheme 1



3-bromo-6-nitro-1H-indole (2)

1.0

Add *N*-bromosuccinimide (NBS) to 6-nitroindole **1** (22.72 g, 140.12 mmol) dissolved in tetrahydrofuran (600 mL) and allow the resulting mixture to stir for 18 hours. Quench the reaction mixture

-14-

with saturated aqueous sodium thiosulfate solution (600 mL), dilute with ethyl acetate (EtOAc) (600 mL), and separate the layers. Sequentially, wash the organic layer with saturated aqueous sodium bisulfate (100 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL), water (100 mL), and brine (100 mL). Dry the resulting organic layer over Na_2SO_4 and filter. Concentrate the filtrate to give a yellow solid. Recrystallize the solid from dichloromethane and hexane to give 29.21 g of the title compound (86 %). LRMS (API ES+) = 263.0 (M+Na).

3-bromo-1-methyl-6-nitro-1H-indole (3, R1 = Me)

Method A Add 1M lithium hexamethyldisilazide in tetrahydrofuran (31.2 mL, 31.17 mmol) and methyl iodide (2.6 mL, 41.56 mmol) to a solution of 3-bromo-6-nitro-1H-indole 2 (5.01 g, 20.78 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (100 mL) at 0 °C. Warm the reaction mixture to room temperature and allow it to stir for 5 hr. Quench with saturated aqueous ammonium chloride (100mL), dilute with ethyl acetate (200 mL), and separate the layers. Sequentially, wash the organic layer with 10% aqueous lithium chloride (75 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (75 mL), water (75 mL x2), and brine (75 mL). Dry the resulting organic layer over Na_2SO_4 and filter. Concentrate the filtrate to provide a residue. Adsorb the residue with the crude product onto silica gel. Chromatograph the residue on a silica gel column eluting with dichloromethane in hexane (5-50 v/v %) to give 4.13 g of the title compound (78 %). LRMS (API ES+) = 255.0 (M+H).

3-bromo-1-isopropyl-6-nitro-1H-indole (3', R1 = i-Pr)

Follow the procedure above (Method A), for 3-bromo-1-methyl-6-nitro-1H-indole, 3, with the following modifications: Use isopropyl iodide instead of methyl iodide and allow the reaction mixture to stir at room temperature for 18 hours. Thereafter add 1M lithium hexamethyldisilazide in tetrahydrofuran (15.5 mL, 15.5 mmol) and isopropyl iodide (2.1 mL, 20.74 mmol). Warm the resulting mixture to 40 °C and allow it to stir for 6 hours. Cool the mixture to room temperature and purify the product as above to give 4.37 g of the title compound (74 %). LRMS (API ES+) = 285.0 (M+H).

3-bromo-1-isobutyl-6-nitro-1H-indole (3'', R1 = i-Bu)

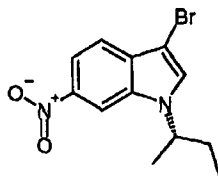
Method B Add NaH (1.2 eq) to a solution of 3-bromo-6-nitroindole 2 (15 g, 62 mmol) in 250 mL DMF. Allow the reaction mixture to stir for 1 hr and then add isobutyl iodide (17.2 mL, 149 mmol, 2.4 eq). Allow this solution to stir at ambient temperature. When the red color associated with the anion turns to brown, add more NaH and isobutyl iodide until most of the starting material is consumed. Add 600 mL of 5 M NaOH and extract 2x200 mL of ether (Et_2O). This provides a three-layer solution with the product in the Et_2O layer and the starting material in the middle, aqueous/DMF layer. Combine the Et_2O extracts and wash with 5 M NaOH, water (2x) and brine. Dry the organic layers over Na_2SO_4 filter, and concentrate. Recrystallize from CH_2Cl_2 /hexanes to yield 15.73 g, 52.9 mmol, 85% of the title compound. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.35 (s, 1H), 3.96 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 2.18 (m, 1H), 0.93 (d, 6H, J = 6.6 Hz).

-15-

Alternatively the R1 substituent can be attached to the indole N1 position using **Method L** described below for 4-[1-(3-Methyl-butyl)-6-nitro-1H-indol-3-yl]-benzonitrile (11, R1 = i-Pr).

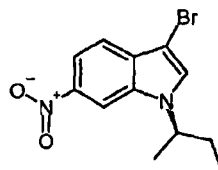
The following two methods illustrate yet alternative synthetic procedures to provide intermediate indole 3.

5 **3-Bromo-1-[(S)-sec-butyl]-6-nitro-1H-Indole (3^{'''}, R1 = (S)-sec-Bu)**



Method BB Add triphenylphosphine (19.04 g, 72.60 mmols) and (R)-2-butanol (6.14 mL, 66.38 mmols) to a dichloromethane (400 mL) solution containing 3-bromo-6-nitro-1H-indole (10.00 g, 41.49 mmols). Cool this mixture to 0 °C, and while stirring add diisopropyl azodicarboxylate (13.98 mL, 70.53 mmols) as a solution in dichloromethane (50 mL) over a period of 45 min. After the addition is complete remove the ice bath and allow the reaction to stir for 3.5-4 hr at ambient temperature. Concentrate the crude reaction mixture *in vacuo* and purify the resulting oil via flash chromatography (silica gel, load 30% CH₂Cl₂/Hexane; run 15%-35% CH₂Cl₂ gradient in hexane). To obtain 8.83 g (72%) of product as a yellow crystalline solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.45 (s, 1H), 4.47 (sextet, 1H, J = 6.9 Hz), 1.89 (quintet, 2H, J = 6.9 Hz), 1.53 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.84 (t, 3H, J = 7.5 Hz); MS (API ES+) *m/e* 297 (M + 1, ⁷⁹Br), 299 (M + 1, ⁸¹Br).

3-Bromo-1-[(R)-sec-butyl]-6-nitro-1H-indole (3^{iv}, R1 = (R)-sec-Bu);



Method BB Add triphenylphosphine (20.64 g, 78.69 mmols) and (S)-2-butanol (6.11 mL, 66.52 mmols) to a dichloromethane (400 mL) solution containing 3-Bromo-6-nitro-1H-indole (10.02 g, 41.57 mmols). Cool this mixture to 0 °C, and while stirring add diisopropyl azodicarboxylate (10.71 mL, 54.02 mmols) as a solution in dichloromethane (20 mL) over a period of 15 min. After the addition is complete remove the ice bath and allow the reaction to stir for 3.5-4 hr at ambient temperature. Concentrate the crude reaction mixture *in vacuo* and then purify the resulting oil via flash chromatography (silica gel, load 30% H₂Cl₂/Hexane; run 15%-35% CH₂Cl₂ gradient in hexane) to obtained 8.46 g (68%) of product as a yellow crystalline solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.59

-16-

(d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (s, 1H), 4.47 (sextet, 1H, $J = 6.9$ Hz), 1.89 (quintet, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.53 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.84 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); MS (API ES+) m/e 297 ($M + 1$, ^{79}Br), 299 ($M + 1$, ^{81}Br).

1-Isopropyl-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (4, R1 = *i*-Pr)

Method DD Charge a 500 mL flask with vacuum dried potassium acetate (37.50 g, 382.00 mmol), 3-bromo-1-isopropyl-6-nitro-1H-indole, 3' (32.40 g, 114.50 mmol), bis(pinacolato)diboron (40.71 g, 160.00 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12.75 g, 15.64 mmol), and anhydrous dimethyl sulfoxide (430 mL). Warm this mixture with an oil bath to 85°C and allow the mixture to stir overnight. Cool the dark colored reaction mixture to ambient temperature, quench with ample water and extract the resulting aqueous mixture with dichloromethane. Wash the combined extracts with water and brine. Dry the resulting organic layer over sodium sulfate, filter and concentrate the filtrate *in vacuo*. The resulting impure oil is purified by flash chromatography (silica gel; load 30% CH_2Cl_2 /Hexane; run 2.5% to 20% ethyl acetate gradient in hexanes). The material from this column can be repurified by flash chromatography (silica gel, 30%-60% CH_2Cl_2 gradient in hexane) to provide the product (22.7 g, 60%) as a yellow crystalline solid. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.32 (app. s, 1H), 8.03-8.04 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 1.56 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz), 1.35 (br s, 12H); MS (API ES+) m/e 331 ($M + 1$)

5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-pyridine-2-carbonitrile (5, R1 = *i*-Pr, R3 = 2-cyanopyridine)

This compound was prepared from 1-isopropyl-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (4, R1 = *i*-Pr) and 5-bromo-2-cyanopyridine using **Method D** described below. LRMS (API ES+) = 307.0 ($M + \text{H}$).

Alternatively the nitro group can be converted to the sulfonamide on the indole core to provide intermediates having the structure as compound 100 in Scheme 1 above using either **Method H** and **Method I** for 6-amino-1-isopropyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-1H-indole and N-[1-isopropyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (6, R1 = *i*-Pr, R3 = 3,4,5-trifluoro-phenyl, R6 = Me), respectively, described below.

4-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-benzonitrile (5, R1 = *i*-Pr, R3 = 4-benzonitrile)

Method C Combine 3-bromo-1-isopropyl-6-nitro-1H-indole, 3' (350 mg, 1.24 mmol), tris-(dibenzylideneacetone) di-palladium (0) (110 mg, 0.12 mmol), tri-*t*-butyl phosphonium tetrafluoroborate (70 mg, 0.24), 4-cyanophenylboronic acid (364 mg, 2.48 mmol), potassium fluoride (216 mg, 3.72 mmol) and tetrahydrofuran (6 mL) under a nitrogen atmosphere in a 50 mL flask. Heat the reaction mixture to 40 °C for 18 hours. Cool the reaction mixture to room temperature and filter through a celite pad. Wash the celite pad with ethyl acetate (200 mL). Then collect and concentrate the filtrates. Purify by precipitating or crystallizing from ethyl acetate to give 260.2 mg of the title compound (69 %). LRMS (API ES+) = 306.0 ($M + \text{H}$).

-17-

Method R: Add $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 mg, 0.05 mmol) to a suspension of 3-bromo-1-isopropyl-6-nitro-1*H*-indole (3', $\text{R1} = \text{i-Pr}$) (194.5 mg, 0.5 mmol), arylboronic acid (0.75 mmol) and $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (141 mg, 1.5 mmol) in 5 mL of [1,4]dioxane under N_2 . Heat the reaction mixture to 80°C and stir it at that temperature overnight. Evaporate the solvent vacuum. Dissolve the residue in ethyl acetate (10 mL), then wash with water (5 mL). Concentration the organic layer and purify using column chromatography give desired compounds (50-80%).

2-Fluoro-4-(6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile (9F)

A. Dissolve 2-Fluoro-4-bromobenzonitrile (200 g, 990 mmol, 1.00 eq.) and triisopropyl borate (228 g, 1188 mmol, 1.2 eq.) in 700 mL of THF and 1400 mL of toluene. Cool the mixture with a dry ice/acetone bath to an internal temperature of -75°C . Slowly add $n\text{-BuLi}$ (396 mL of a 2.5 M solution in hexanes) over a period of 2 hours. After addition is complete, a light-red, thin slurry occurs. Let the solution stir at -74°C for 15 minutes, allow the solution to warm to -20°C and then quench with 1500 mL of 2.5 M HCl . Let the solution warm to RT. Separate layers, extract the aqueous layer with EtOAc , dry the combined organic phases with Na_2SO_4 , filter and concentrate *in vacuo* to yield a light-brown solid. Triturate the solid with hexane and transfer to a scintered glass funnel. Rinse with hexane one more time to obtain a pale-yellow filtrate. Stir the light-brown solid with cold CH_2Cl_2 and filter. Rinse with a small volume of CH_2Cl_2 to yield an off-white solid and a brown filtrate. Dry the solid in a vacuum oven at 40°C and dried to yield 112g (679 mmol, 69%) of 3-fluoro-4-cyanophenylboronic acid as an off-white solid.

B. 4-(1-Benzenesulfonyl-6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-2-fluoro-benzonitrile from 1-benzenesulfonyl-3-bromo-6-nitro-1*H*-indole, 7, and 3-fluoro-4-cyanophenylboronic acid using Method AA: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $[(t\text{-Bu}_3)\text{PH}]\text{BF}_4$, K_2CO_3 , THF, H_2O . Purify by precipitation from EtOAc /hexanes. Remove the benzenesulfonyl protecting group using TBAF and THF as described for 4-(6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile (9) below. LRMS (API ES-) = 280.0 (M-1).

1-Isopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-6-ylamine

Method P Add a solution of 1-isopropyl-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole, (4, $\text{R1} = \text{i-Pr}$) (14.48 g, 43.88 mmol) in ethanol to a suspension of 5% palladium on carbon (1.44 g) and ethanol in a Parr reaction bottle. Place the contents of the reaction bottle under a hydrogen atmosphere (60 psi) and shake on a Parr shaker at room temperature for 18 hr. After 18 hr, filter the contents of the reaction vessel through a pad of Celite, and concentrate the resulting filtrate *in vacuo*. The resulting crude, light-pink, crystalline material (11.84 g, 90%) can be used without further purification. ^1H NMR (DSMO-d_6) δ 7.39 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.41 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, 1.8 Hz), 4.73 (br s, 2H), 4.37 (septet, 1H, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.23 (br s, 12H); MS (API ES+) m/e 301 (M + 1).

-18-

N-[1-Isopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (4-A, R1 = i Pr, R6 = Me);

- Method I** Charge a round bottom flask with 1-isopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-6-ylamine (11.83 g, 39.43 mmol), dichloromethane (400 mL) and pyridine (6.40 mL, 78.87 mmol). Cool the resulting solution to 0°C; while stirring slowly add methanesulfonyl chloride (12.20 mL, 157.73 mmol). Allow the reaction to stir overnight and reach ambient temperature. Quench the reaction with saturated aqueous sodium bicarbonate. Extract the resulting aqueous layer with dichloromethane. Combine the combined extracts and wash the combined extracts with saturated aqueous sodium bicarbonate, water and brine, dry over sodium sulfate and concentrate *in vacuo*. Purify the resulting solid on a by flash chromatography (silica gel; 65%-100% dichloromethane gradient in hexane then gradient to 2.5% ethyl acetate in dichloromethane) to provide 12.0 g (80%) of the product as a light pink solid foam. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.96 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 6.88 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 1.9 Hz), 6.38 (br s, 1H), 4.56 (septet, 1H, J = 6.8 Hz), 2.91 (s, 3H), 1.49 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 1.34 (s, 12H); MS (IS-) *m/e* 377 (M - 1).

- 1-isopropyl-6-nitro-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-1H-indole (5, R1 = i-Pr, R3 = 3,4,5-trifluoro-phenyl)**

- Method D** Combine 1-isopropyl-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (4, R1 = i-Pr) (328 mg, 0.98 mmol), lithium chloride (125 mg, 2.94 mmol), 3,4,5-trifluorobromobenzene (240 μL, 1.96 mmol), toluene (4 mL), ethanol (4 mL) and 2M aqueous sodium carbonate (1.7 mL, 3.43 mmol) in a 50 mL flask fitted with a reflux condenser. Place the flask under a nitrogen atmosphere and add tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (58 mg, 0.05 mmol). Heat the reaction mixture to reflux for 4 hours, then cool to room temperature. Filter the solution through a celite pad and wash the pad with ethyl acetate (50 mL). Wash the combined filtrates with saturated aqueous sodium bicarbonate (20 mL), water (20 mL), brine (20 mL). Dry the resulting organic solution over Na₂SO₄ and filter. Concentrate the filtrate, and adsorb the resulting residue onto silica gel. Chromatograph the residue on a silica gel column eluting with dichloromethane in hexane (2-50 v/v %) to give 140.7 mg of the title compound (43 %). LRMS (API ES+) = 335.0 (M+H).

- 4-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-phthalonitrile (5, R1 = i-Pr, R3 = phthalonitrile)**

- Method O** Place 1-isopropyl-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indole 4 (107 mg, 0.324 mmol), 4-iodophthalonitrile (246 mg, 0.968 mmol), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.049 mmol) and tricyclohexylphosphine (22 mg, 0.078 mmol) in a 50 mL under an atmosphere of nitrogen. Add acetonitrile (4 mL) and bubble nitrogen through the solution for 15 min. Add cesium fluoride (446 mg, 2.936 mmol), place the reaction vessel in an oil bath that is pre-heated to 90°C and stir for 30 min. Cool reaction to room temperature and pour into water (15 mL) and extract the aqueous with CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Dry the resulting organic solution over Na₂SO₄, filter and concentrate *in vacuo*. Triturate the resulting residue with CH₂Cl₂ and hexanes to afford 102 mg of the title compound (95 %) as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.705 (s, 1H), 8.640 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.506 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.280 (dd, 1H, J = 1.8, 8.5 Hz), 8.191 (d,

-19-

1H, $J=9.1$ Hz), 8.137 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 8.015 (dd, 1H, $J=2.1, 9.1$ Hz), 5.072 (quin., 1H, $J=6.7$ Hz), 1.511 (d, 6H, $J=6.7$ Hz).

5 **4-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-3-methyl-5-carbonitrile-thiophen-2-yl (5, R1 = i-Pr, R3 = 3-methyl-5-carbonitrile-thiophen-2-yl)**

Method AA Combine 1-isopropyl-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (4, R1 = i-Pr) (1.1 g, 1.00 equiv; 3.5 mmoles), 5-bromo-4-methyl-2-thiophene carbonitrile (0.7 g; 1.00 equiv; 3.5 mmoles), and potassium carbonate (1.0 g, 2.2 equiv; 7.6 mmoles) in THF (10 mL) and water (5 mL). Sparge the mixture with N₂ for 20 minutes with a constant stream of sub-surface N₂. Then
 10 add tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (158 mg, 0.05 equiv; 170 μ moles) and tri-
 butylphosphonium tetrafluoroborate (101 mg, 0.1 equiv, 350 μ moles) and heat the mixture to 40 °C sealed
 under N₂. Monitor the reaction using TLC (30% EtOAc/hex); when no starting material remains, cool the
 mixture to room temperature and add 10 mL ethyl acetate. Wash the mixture with water, then brine and
 dry over MgSO₄. Remove MgSO₄ by filtration, and concentrate the filtrate *in vacuo* to yield a solid.
 15 Recrystallize the solid from dichloromethane/hexanes. Yield 0.789 g (70%). LRMS (API ES+) = 326.0
 (M+H).

1-Isopropyl-3-[5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-2-yl]-6-nitro-1H-indole

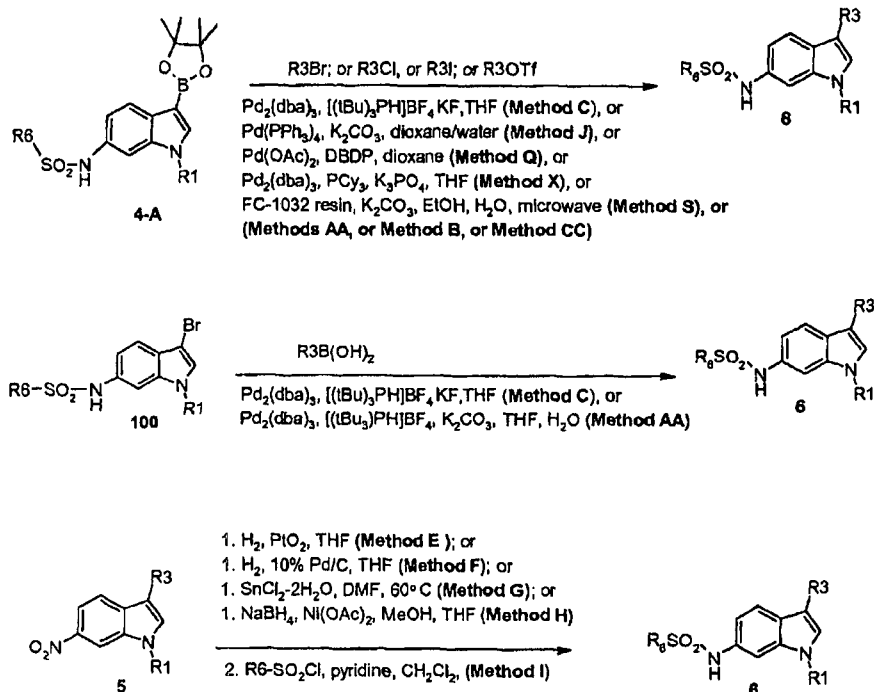
Method CC In a 50 mL flask fitted with a reflux condenser, combine 1-isopropyl-6-nitro-3-
 20 (4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (4, R1 = i-Pr) (700 mg, 2.1 mmol), 5-(5-Bromo-
 thiophen-2-yl)-1-methyl-1H-tetrazole (466 mg, 1.9 mmol), tris- (dibenzylideneacetone) di-palladium (0)
 (17 mg, 0.019 mmol), and tricyclohexylphosphine (13 mg, 0.0047 mmol) in dioxane (5.5 mL). Degas
 under nitrogen atmosphere three times; then add 1.3M aqueous potassium phosphate (2.5 mL, 3.2 mmol) in
 a 50 mL flask fitted with a reflux condenser. Heat the reaction mixture to 100 °C for 4 hours. Cool the
 25 reaction mixture to room temperature and dilute with water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL); then
 separate layers. Extract the aqueous layer three times with ethyl acetate (10 mL). Combine the organics;
 dry over MgSO₄; remove the solids by filtration; and concentrate the filtrate *in vacuo*. Purify by silica gel
 column chromatograph eluting with ethyl acetate in hexanes to afford 0.3 g (39%) of the title material. ¹H
 NMR (CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=9.1$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.75
 30 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 4.79 (quin., 1H, $J=6.5$ Hz), 4.37 (s, 3H), 1.62 (d, 6H, $J=6.5$ Hz).

General Synthesis of Indoles For Use In The Present Invention

Scheme 2 below illustrates further synthetic strategies for preparing indoles 6 from the indole
 intermediates prepared above. Some of the methods listed in bold in the Scheme are described above; other
 35 methods are described below after the Scheme.

-20-

Scheme 2



5 4-(6-amino-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-benzonitrile

Method E Place 4-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-benzonitrile (4, R1 = i-Pr, R3 = 4-benzonitrile) 250 mg, 0.82 mmol) in a 50 mL flask and add a suspension of platinum (II) oxide (16 mg) in tetrahydrofuran (9 mL). Place the reaction under 1 atmosphere of hydrogen and stir until the starting material is consumed. Filter through a celite pad and wash the pad with ethyl acetate (50 mL). Concentrate the combined filtrates to give 225.0 mg of the title compound (99 %). LRMS (API ES+) = 276.0 (M+H).

5-(6-amino-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-pyridine-2-carbonitrile

Method F This compound can be prepared from 5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-pyridine-2-carbonitrile (4, R1 = i-Pr, R3 = 5-(2-cyanopyridine)) in a manner substantially similar to that described immediately above for 4-(6-amino-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-benzonitrile except Degussa type E101 NE/W 10% Palladium on activated carbon can be used instead of platinum (II) oxide in Method E. LRMS (API ES+) = 277.0 (M+H).

-21-

5-(6-amino-1-isopropyl-1*H*-indol-3-yl)-thiophene-2-carbonitrile

- Method G** Add *N,N*-dimethylformamide (2 mL) and tin(II) dichloride dihydrate (992 mg, 4.40 mmol) to a 50 mL flask charged with 5-(1-isopropyl-6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-thiophene-2-carbonitrile (4, R1 = *i*-Pr, R3 = 2-cyano thiophene), (136.3 mg, 0.44 mmol) under a nitrogen atmosphere. Warm to 60 °C and stir for 45 minutes. Cool to room temperature and quench with saturated aqueous sodium bicarbonate (15 mL). Filter through a celite pad and wash pad with ethyl acetate (100 mL). Wash the combined filtrates with saturated aqueous sodium bicarbonate (20 mL), water (20 mL), brine (20 mL), dry (Na₂SO₄) and filter. Concentrate the filtrate to give 107.9 mg of the title compound (87 %). LRMS (API ES+) = 282.0 (M+H).

10 6-amino-1-isopropyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-1*H*-indole

- Method H** Combine 1-isopropyl-6-nitro-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-1*H*-indole (4, R1 = *i*-Pr, R3 = 3,4,5-trifluoro-benzene) (136.1 mg, 0.41 mmol), nickel(II) acetate tetrahydrate (204 mg, 0.82 mmol), tetrahydrofuran (2.5 mL) and methanol (2.5 mL) in a 50 mL flask. Add sodium borohydride (62 mg, 1.64 mmol) in small portions. Once gas evolution is complete quench the reaction with saturated aqueous ammonium chloride (5 mL), dilute with ethyl acetate (10 mL), and separate the layers. Wash the organic layer with saturated aqueous sodium bicarbonate (5 mL), water (5 mL), brine (5 mL), dry (Na₂SO₄), filter and concentrate. This material may be used without further purification in the following preparation.

20 N-[1-Isopropyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-1*H*-indol-6-yl]-methanesulfonamide (6, R1 = *i*-Pr, R3 = 3,4,5-trifluoro-phenyl, R6 = Me)

- Method I** Combine 6-amino-1-isopropyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-1*H*-indole (116.6 mg, 0.38 mmol), prepared as described immediately above, dichloromethane (3.0 mL) and pyridine (62 µL, 0.76 mmol) under a nitrogen atmosphere in a 25 mL flask. Cool the reaction to 0 °C and add methane sulfonyl chloride (33 µL, 0.42 mmol). Allow the reaction to warm to RT while stirring for 3 hours. Quench reaction with saturated aqueous sodium bicarbonate (5 mL), dilute with ethyl acetate (10 mL) and separate the layers. Wash the organic layer with water (5 mL), brine (5 mL), dry (Na₂SO₄) and filter. Concentrate the filtrate and adsorb the crude product onto silica gel. Purify by silica gel chromatography eluting with ethyl acetate in dichloromethane (0-5 v/v%) to give 95.1 mg of the title compound (61 %). LRMS (API ES+) = 383.0 (M+H).

30 N-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-1-isopropyl-1*H*-indol-6-yl]-methanesulfonamide (6, R1 = *i*-Pr, R3 = 5-chloro-thiophen-2-yl, and R6 = methyl)

- Method J** Place N-[1-isopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-6-yl]-methanesulfonamide (266 mg, 0.70 mmol), potassium carbonate (242 mg, 1.75 mmol), 2-bromo-5-chloro-thiophene (207 mg, 1.05 mmol), dioxane (6 mL) and water (1 mL), followed by addition of tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (20 mg, 0.018 mmol) in a sealed tube under nitrogen. Heat the reaction mixture at 100 °C overnight, then cool to room temperature. Dilute the reaction mixture with ethyl acetate, and sequentially wash the resulting mixture with water and brine. Dry the organic layer over

-22-

MgSO₄. Chromatograph the crude residue on silica gel column eluting with hexane and ethyl acetate (gradient) to give 89 mg (34%) of the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.35 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.0, 8.6 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.50-4.67 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.52 (d, 6H, J = 6.6 Hz).

5

Alternatively the R3 substituent can be attached to the indole 3 position using **Method Q** described below for N-[3-(2-Cyano-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (6, R1 = i Pr, R3 = 2 - cyano-phenyl, R6 = Me).

10 N-[3-(2-Cyano-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (6, R1 = i Pr, R3 = 2 - cyano-phenyl, R6 = Me)

Method Q Add N-[1-isopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (50.0 mg, 0.132 mmoles), 4-bromo-3-methyl-benzonitrile (51.8 mg, 0.264 mmoles), Pd(OAc)₂ (4.25 mg, 0.018 mmoles; 4.25 mg), 2-(diphenylphosphino)-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (11.5 mg, 0.030 mmoles), potassium phosphate (84.2 mg, 0.396 mmoles), and 1,4-dioxane (1.00 mL) to a 15 10 mL microwave vessel, equipped with a stir bar. Purge the reaction mixture with nitrogen, and then seal the vessel with a cap. Place the vessel in a microwave reactor at 150°C for 15 min at 250 W heating. Monitor the reaction using LC/MS. Cool the reaction to ambient temperature and quench with saturated aqueous ammonium chloride. Extract the resulting mixture into ethyl acetate. Wash the combined extracts with saturated aqueous ammonium chloride, water and brine. Dry the resulting solution over sodium sulfate (granular) and concentrate in vacuo. Dissolve the resulting solid in dichloromethane and purify on a chromatotron (1MM silica gel plate) 0-2% ethyl acetate gradient in dichloromethane. A second purification may be necessary. This time purify the material with 30-40% ethyl acetate gradient in hexane to provide N-[3-(4-Cyano-2-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide, 35 mg (75%) as an off white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.25 (s, 25 1H), 6.9 (dd, 1H, J = 8.4, 1.7 Hz), 6.52 (s, 1H), 4.65 (septet, 1H, J = 6.7 Hz), 2.98 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.55 (d, 6H, J = 6.7 Hz); MS (IS-) m/e 377 (M - 1).

N-[3-(2-thioamide-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (6, R1 = i Pr, R3 = 2 - thioamide, R6 = Me)

30 The cyano (or nitrile) substituent of N-[3-(2-cyano-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide can be derivatized to a thioamide group using Lawesson reagent according to a modified procedure described in: Thomsen et al. *Org. Synth.* 1984, 62, 158; K. Clausen et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1984, 785; and Shabana, R.; Meyer, H.J.; and Lawesson, R.-O. *Phosphorus and Sulfur*, 1985, 25, 297.

35

Example 178 N-[3-(6-cyano-5-fluoro-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

Method X Bubble N₂ through a mixture of N-[1-isopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (0.186g, 0.493 mmol), 5-bromo-2-cyano-3-

-23-

fluoropyridine (0.090 g, 0.448 mmol), K_3PO_4 (1.3 M) (0.60 ml), and dioxane (1.2 ml) for 5 minutes. Add tricyclohexylphosphine (3.0 mg, 0.011 mmol) and $Pd_2(dba)_3$ (4.1 mg, 0.0045 mmol). Seal the tube and stir at 100 °C for 18h. After cooling to room temperature, extract with EtOAc and wash with $NaHCO_3$. Dry the organic phase with $MgSO_4$. Purify the crude residue using silica gel chromatography to give 0.112g (67% yield) of the title compound, MS: 373.0 (M+H)

***N*-[3-(3,5-Difluoro-4-hydroxymethyl-phenyl)-1-isopropyl-1*H*-indol-6-yl]-methanesulfonamide**

Method S: Weigh *N*-(3-Bromo-1-isopropyl-1*H*-indol-6-yl)-methanesulfonamide (100 mg, 0.302 mmol) and 2-fluoropyridine-4-boronic acid (42.5 mg, 0.302 mmol) into a 10 ml microwave vial. Add ethanol (4 ml) and the 1 N potassium carbonate solution (847.4 mg, 0.362 ml, 0.362 mmol). Add the FC-1032 resin (19.3 mg, 9.1 μ mol, 0.47 mmol/g) and cap the vial. Microwave at 110 °C for 15 minutes. Filter the reaction, and concentrate *in vacuo*. Purify by Isco on silica (0-50% EtOAc/hexanes). Concentrate to afford the title compound (127 mg, 55%). ¹H-NMR (DMSO) is consistent with product.

The syntheses of various substituents that can be attached to the indole 3 position or the N-1 position are described below.

20 3-Amino-5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid amide: Add $NaBH_4$ (0.663g, 17.5 mmol) in small portions to a methanol solution (50 mL) of 5-bromo-2-cyano-3-nitropyridine (2.00g, 8.77 mmol) and nickel (II) acetate tetrahydrate (4.37 g, 17.5 mmol) at 0 °C. After stirring at room temperature for 20 min, add water and EtOAc. Pass the mixture through a pad of celite. Extract with EtOAc. Dry the combined EtOAc extracts over $MgSO_4$. Purify the crude product using silica gel chromatography to give 0.75 g (40% yield) of 3-amino-5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid amide. MS 216.0/218.0 (M+H)

5-Bromo-3-fluoro-pyridine-2-carboxylic acid amide: Stir a solution of 3-Amino-5-bromo-pyridine-2-carboxylic acid amide (0.75 g, 3.47 mmol) and nitrosonium tetrafluoroborate (0.487 g, 4.16 mmol) in dichloromethane (50 ml) at 23 °C for 18 hours. Evaporate the solvent. Azeotrope the residue with toluene. Suspend the residue in toluene (20 ml) and reflux for 2 hours. Concentrate the mixture and purify the crude product by silica chromatography (10-100% EtOAc/Hexane) to afford 5-bromo-3-fluoro-pyridine-2-carboxylic acid amide (0.378 g, 50%). MS: M+H = 221.0.

5-Bromo-2-cyano-3-fluoro-pyridine: Stir a mixture of 5-bromo-3-fluoro-pyridine-2-carboxylic acid amide (0.375 mg, 1.71 mmol) and NaCl (0.120 g, 2.05 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml). After 15 minutes, add $POCl_3$ (0.795 ml, 8.55 mmol) and reflux the mixture overnight. Cool the mixture to room temperature, and dilute with CH_2Cl_2 ; wash with saturated $NaHCO_3$ solution, dry over ($MgSO_4$). Purify the crude product using silica chromatography (0-50% EtOAc/Hexane) to produce 0.25 g (73% yield) of 5-bromo-2-cyano-3-fluoro-pyridine.

-24-

5-Bromo-2-cyano-3-methoxy-pyridine: Mix sodium methoxide (141 mg, 2.61 mmol) and 5-bromo-2-cyano-3-fluoro-pyridine (105 mg, 0.52 mmol) in THF (5 mL) and reflux for 18 h. Add pH 7 phosphate buffer solution and extract with EtOAc. Dry the EtOAc extracts over MgSO_4 . Remove the drying agent and evaporate the filtrate. Purify the crude product using a silica gel chromatography and elute with

5 EtOAc/hexane (0 to 30 %) to give 77 mg (69% yield) of 5-bromo-2-cyano-3-methoxy-pyridine.

5-Bromo-2-cyano-3-chloro-pyridine: Add NaNO_2 (83.0 mg, 1.20 mmol) to a suspension of 3-amino-5-bromo-2-cyanopyridine (198 mg, 1.00 mmol) in 37% HCl (2.00 mL) and H_2O (0.5 mL) at 0 °C and stir for 1 hour. Add copper powder (15 mg) and reflux the mixture for 30 minutes. Cool the mixture and, quench

10 with ice, basify with 5N NaOH. Extract with EtOAc and wash the organic extract with brine, dry over MgSO_4 . Purify crude product using silical gel chromatography and elute with (0-30% EtOAc/Hex) to produce 110 mg (50% yield) of 5-bromo-2-cyano-3-chloro-pyridine.

4-Bromo-naphthalene-1-carbonitrile: Sonicate a suspension of 4-bromo-naphthalen-1-ylamine (0.974 g, 4.386 mmol) in water (6 mL) and concentrated HCl (2 mL) for 10 minutes. Cool the resulting suspension to 0°C. Slowly add sodium nitrite (0.336 g, 4.869 mmol) in water (2 mL) at a rate to maintain the temperature below 5°C. Stir the resulting mixture for 30 minutes, and then neutralized with solid sodium bicarbonate. Add the resulting solution portion-wise to a solution of potassium cyanide (0.717 g, 11.010 mmol) and copper cyanide (0.464 g, 5.181 mmol) in water (10 mL). A precipitate forms. Heat the reaction

15 mixture to 70°C for 30 minutes, then extract the aqueous reaction mixture with ethyl acetate (3 x 20 mL). Combine the organics layers and wash sequentially with water (30 mL), saturated ammonium chloride (30 mL), and sodium bicarbonate (30 mL). Dry the resulting organic layers with (Na_2SO_4); remove the solids by filtration; and concentrate the filtrate *in vacuo*. Purify the resulting residue by flash chromatography with a gradient of hexanes to 20% ethyl acetate in hexanes to afford 0.864 g (85%) of 4-bromo-

20 naphthalene-1-carbonitrile as a light brown solid. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.314 (dd, 1H, $J = 2.4, 7.0$ Hz), 8.235 (dd, 1H, $J = 2.4, 7.0$ Hz), 7.836 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.728 (m, 3H).

25

4-Bromo-2-fluoro-benzamide: Charge a flask with acidic alumina (Al_2O_3) (3.03 g, 29.718 mmol) and methanesulfonic acid (10 mL). Heat the resulting solution to 120°C, and add 4-bromo-2-fluorobenzonitrile

30 (2.00 g, 9.999 mmol) in one portion. Stir the resulting mixture for 30 minutes, then cool the reaction to room temperature and pour it into water (50 mL). Extract the aqueous mixture with dichloromethane (3 x 30 mL). Combine the organic extracts; dry over (Na_2SO_4); remove the solids by filtration; and concentrate the filtrate *in vacuo*, affording 2.14 g (98%) 4-bromo-2-fluoro-benzamide as a white solid. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.706 (d, 2H, $J = 21.1$ Hz), 7.598 (dd, 1H, $J = 1.9, 10.1$ Hz), 7.557 (dd, 1H, $J = 8.0, 8.0$ Hz),

35 7.446 (ddd, 1H, $J = 0.4, 1.9, 8.1$ Hz).

5-(4-Bromo-2-fluoro-phenyl)-1H-tetrazole: Charge a flask with 4-bromo-2-fluoro benzonitrile (3.0g, 15.0 mmol) and azidotributyltin (10g, 30.0 mmol). Heat the mixture to 80 °C for 24 hours, then cool the

-25-

reaction mixture and dilute it with 15 mL of diethyl ether. Pour the resulting solution into 15 mL of diethyl ether saturated with gaseous hydrochloric acid. Remove the resulting solid by filtration and wash the solids with hexanes to afford 3.1 g (85%) of the title material. LRMS (API ES+) = 243.0 (M+H).

- 5 **5-(4-Bromo-2-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-tetrazole:** Add dry DMF to sodium hydride (0.2 g, 4.8 mmol), which was previously washed three times with hexanes. Cool the resulting suspension to 0°C and add 5-(4-Bromo-2-fluoro-phenyl)-1H-tetrazole (1.0 g, 4.4 mmol) portion wise. Stir the mixture for 30 minutes then add methyl iodide (0.68 g, 4.8 mmol), and continue to stir the reaction at room temperature; monitor the reaction via TLC. When complete, quench the reaction with 10% NaHSO₄ (50 mL); dilute with ethyl acetate (50 mL); and separate the layers. Extract the aqueous layer three times with ethyl acetate (25 mL). Combine the organic layers; and dry over MgSO₄. Remove the solids by filtration and concentrate the filtrate *in vacuo*. Chromatograph the residue on a silica gel column eluting with 20% ethyl acetate in hexanes to afford 0.68 g (65%) of the title material. LRMS (API ES+) = 239.0 (M+H).
- 10
- 15 **5-Bromo-4-methyl-2-thiophene carboxamide:** Combine methyl 5-bromo-4-methyl-2-thiophene carboxylate (5.0g, 1.0 equiv, 21.2 mmol) and 7N NH₃ in MeOH (50 mL) in a flask. Heat the mixture in a sealed tube to 100 °C for 18 hours. Purify the residue on silica gel using 30%EtOAc/hex elution stepping to 80% EtOAc/hex elution. Isolated 0.7 g (64%). LRMS (API ES+) = 221.8 (M+H).
- 20
- 5-Bromo-4-methyl-2-thiophene carbonitrile:** Combine 5-bromo-4-methyl-2-thiophene carboxamide (1.2 g, 1.0 equiv., 5.4 mmol) and POCl₃ (30 mL) in a flask. Stir the mixture at room temperature for 18 hours. Purify the residue on silica gel using 30%EtOAc/hex elution to provide the title compound (0.7 g, 64%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.27 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).
- 25
- 4-Bromo-3-methyl-2-thiophene carboxamide:** Combine 4-bromo-3-methyl-2-thiophene carboxylic acid (2.0g, 1.0 equiv, 9.0 mmol) and thionyl chloride (30 mL) in a flask. Stir the mixture at room temperature for 18 hours. Concentrate the resulting mixture *in vacuo* and then suspend the residue in 7N NH₃ in MeOH (50 mL). Stir for 1 hour. Concentrate *in vacuo* to afford 1.9 g (100%) of the title compound. LRMS (API ES+) = 221.8 (M+H).
- 30
- 4-Bromo-3-methyl-2-thiophene carbonitrile:** Dissolve 4-bromo-3-methyl-2-thiophene carboxamide in 30 mL of POCl₃ and allow the mixture to stir at room temperature for 18 hours. Then concentrate the reaction *in vacuo*; and purify the residue by chromatography (silica gel, 5% ethyl acetate/hexane) to give the title compound (0.9g, 49%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 4.40 (s, 3H).
- 35
- 4-Bromo-2-fluoro-6-methoxy-benzonitrile:** Method DF1 Dissolve 4-bromo-2,5-difluoro-benzonitrile (1.5 g, 6.9 mmol) in THF (10 mL). Add NaOMe (1.9 g, 25% by wt solution in MeOH, (8.3 mmol). Stir the reaction mixture overnight at room temperature. Concentrate *in vacuo* and purify by silica gel

-26-

chromatography (0-50% EtOAc/hexanes/30 min gradient). Concentrate the selected fractions *in vacuo* to afford the title compound (1.5 g, 94%) as a white solid. ¹H-NMR is consistent with structure. TLC (20% EtOAc/hexanes) R_f = 0.28.

- 5 **4-Bromo-2-fluoro-6-methoxy-benzaldehyde: Method DF2** Dissolve 4-bromo-2-fluoro-6-methoxy-benzonitrile (1.15 g, 5.0 mmol) in dichloromethane (50 mL) and cool to 0 °C. Add DIBAL (6.0 mL, 1.0 N in methylene chloride 1.2 mmol). Stir the reaction mixture for about 1 hour at 0°C. Add 5N HCl (20 mL) and stir the resulting solution for about 10 min. Extract with dichloromethane, wash with brine, dry over Na₂SO₄, filter and concentrate *in vacuo*. Purify by silica gel chromatography (0-50% EtOAc/hexanes/30 min gradient). Concentrate the selected fractions *in vacuo* with no heat to afford the title compound (485 mg, 44%) as a white solid. ¹H-NMR is consistent with structure.
- 15 **5-Bromo-2-difluoromethyl-1-fluoro-3-methoxy-benzene: (Method DF3)** Dissolve 4-bromo-2-fluoro-6-methoxy-benzaldehyde (485 mg, 2.0 mmol) in dichloromethane (5 mL); add DAST (0.3 mL, 2.2 mmol) and reflux overnight in sealed tube. Cool to room temperature and transfer directly to silica gel chromatography loading cartridge. Purify by silica gel chromatography (0-50% EtOAc/hexanes/30 min gradient) and concentrate *in vacuo* to give the title compound (353 mg, 70% yield) as a colorless oil. TLC (20% EtOAc/hexanes) R_f = 0.50. ¹H-NMR is consistent with structure.
- 20 **2-Bromo-5-ethynyl-trimethyl-silane-pyridine:** Reflux a mixture of 2-bromo-5-iodo-pyridine (1 g, 3.5 mmol), ethynyl-trimethyl-silane (360 mg, 3.67 mmol), copper (I) iodide (20 mg, 0.1 mmol) and tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) (121 mg, 0.01 mmol) in triethyl amine (10 mL) under N₂ in a sealed tube for 3 days. Evaporate the solvent. Purification of the crude residue using silica gel chromatography gave 800 mg (90%) of the desired product.
- 25 **4-bromo-2-thiophenecarbonitrile:** Reflux 4-bromo-2-thiophenecarboxylic acid (960 mg, 4.63 mmol) in SOCl₂ (5 mL) for 1h. Evaporate excess SOCl₂. Add THF (5 mL) to the residue. Slowly drop the resulting solution to conc NH₄OH (15 mL) in ice bath. Stir the mixture overnight. Concentrate the mixture, followed by addition of EtOAc, wash with brine; and dry over MgSO₄; filter and concentrate *in vacuo*. Add NaCl
- 30 (307 mg, 5.26 mmol) and dichloromethane (10 mL) to the residue and reflux for 30 min. After the addition of POCl₃ (3.36 g, 21.9 mmol), reflux the mixture for 1 h. Dilute the mixture with dichloromethane and wash with aqueous NaHCO₃ solution, brine and dry over MgSO₄; filter and concentrate *in vacuo* to provide 753 mg of the desired product.
- 35 **4-Bromo-2,6-dimethyl-benzonitrile:** Place 4-Bromo-2,6-dimethyl-phenylamine (4.49 g, 22.4 mmol), water (25 mL) and concentrated hydrochloric acid (8.0 mL) in a three-neck flask and sonicate until a fine suspension results. Cool the suspension to 0 °C and add a solution of sodium nitrite (1.67 g, 24.2 mmol) in water (5 mL) dropwise to maintain a reaction temperature below 5 °C. Stir the reaction at 0 °C for 30

-27-

minutes after the addition is complete. Carefully neutralize the reaction with solid sodium bicarbonate. Add the neutralized reaction portionwise to a round bottom flask containing copper (I) cyanide (2.42 g, 27.0 mmol), potassium cyanide (3.65 g, 56.1 mmol) and water (25 mL) at 70 °C. Stir the resulting solution for 30 minutes at 70 °C. Cool reaction to ambient temperature and extract with toluene (75 mL x 3). Combine the organic layers and wash with water and brine. Dry over sodium sulfate and concentrate in vacuo. Purify by flash chromatography (2 to 20% ethylacetate in hexane) to give 4-Bromo-2,6-dimethyl-benzonitrile (3.36 g, 15.99 mmol, 71%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H), 2.46 (s, 6H).

4-Bromo-2-chloro-6-methyl-benzonitrile: Prepare in substantially the same manner as 4-Bromo-2,6-dimethyl-benzonitrile from 4-bromo-2-chloro-6-methyl-phenyl amine. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H) 2.53 (s, 3H).

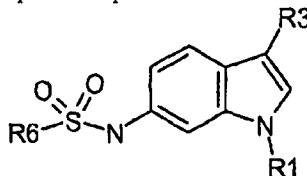
4-Bromo-2,6-dichloro-benzonitrile: Prepare in substantially the same manner as 4-Bromo-2,6-dimethyl-benzonitrile from the phenyl amine. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.59 (s, 2H).

4-Bromo-3-methoxy-benzonitrile: Prepare in substantially the same manner as 4-Bromo-2,6-dimethyl-benzonitrile from the phenyl amine. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.09 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 1.8 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 3.91 (s, 3H).

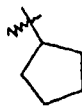
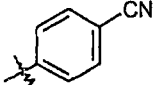
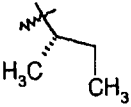
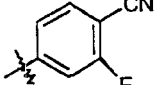
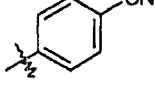
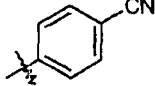
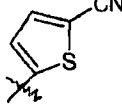
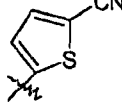
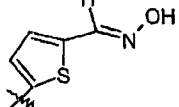
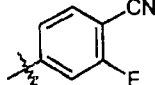
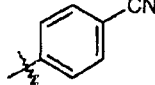
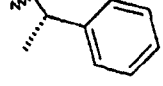
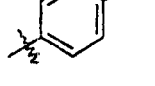
4-Bromo-2-fluoro-5-methyl-benzonitrile: Prepare in substantially the same manner as 4-Bromo-2,6-dimethyl-benzonitrile. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

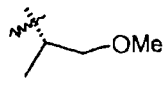
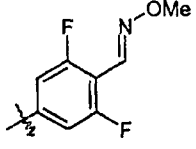
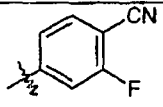
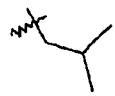
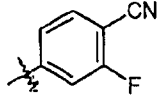
Compounds listed below in Table 1 can be prepared from compounds having the general structure of an indole core structure illustrated as intermediate 2 according to the procedures listed above.

Table 1
Compounds Prepared From Intermediate 2



Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep †	Anal. †
26	Me		Me	N-[3-(3-Cyano-phenyl)-1-methyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	A, C, E, I	343.0 (M+ NH4)

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep †	Anal. †
27			Me	N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-1-cyclopentyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	B, D, G, I	415.1 (M+ NH4)
31			Me	N-[1-((S)-sec-Butyl)-3-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, D, G, I	403.3 (M+ NH4)
46			cyclopropyl	N-[1-((R)-sec-Butyl)-3-(4-cyano-phenyl)-1H-indol-6-yl]-cyclopropanesulfonamide	BB, C, G, I	394.3 (M+ H), 392.0 (M- H)
47			Me	N-[1-((R)-sec-Butyl)-3-(4-cyano-phenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, C, G, I	368.0 (M+ H)
49			Me	N-[1-sec-Butyl-3-(5-cyano-thiophen-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, AA, F, I	374.0 (M+1)
51			Me	N-[1-sec-Butyl-3-(5-cyano-thiophen-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, AA, F, I	374.0 (M+1)
52			Me	N-[1-sec-Butyl-3-[5-(hydroxyimino-methyl)-thiophen-2-yl]-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, AA, F, I, Z-1*, Z-2	392.0 (M+ H)
53	1-butyl		Me	N-[1-Butyl-3-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	A, AA, F, I	384.0 (M- 1)
57			Me	N-[1-sec-Butyl-3-(4-cyano-phenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, C, F, I	385.0 (M+ NH4)
58			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-((S)-1-phenylethyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, C, G, I	414.1 3 (M- H)

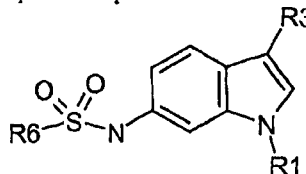
Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep. †	Anal. †
62			Me	2,6-Difluoro-1-(N-methoxyimino)-4-(1-(S-3-methoxypropan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzene	LL, DD, AA, G, I, Z-1*, Z-2	450.0 (M-H)
294			Me	N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-1-cyclopropylmethyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	A, D, G, I	382.1 (M-H)
295			Me	N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-1-isobutyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	A, C, F, I	384.0 (M-H)

† Unless noted to the contrary the analytical data refers to the mass spectral data.

† Prep. Method of preparation referring to Schemes 1-6 and the accompanying experimental descriptions.

- Compounds listed below in Table 2 can be prepared from compounds having the general structure of an indole core structure illustrated as Intermediate 3 according to the procedures listed above.

Table 2
Compounds Prepared From Intermediate 3



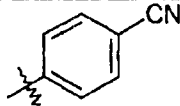
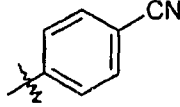
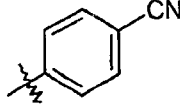
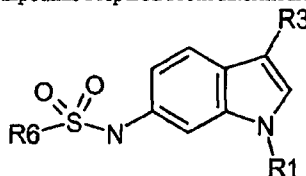
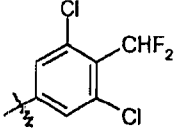
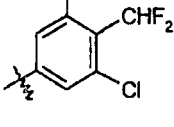
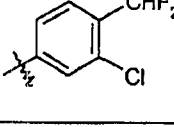
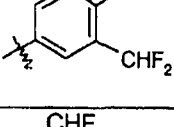
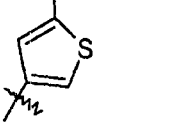
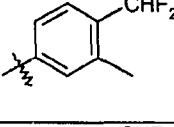
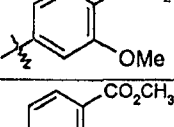
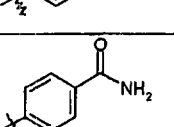
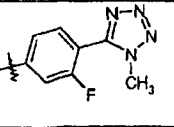
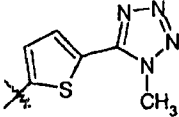
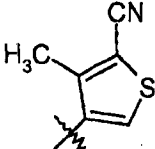
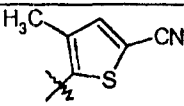
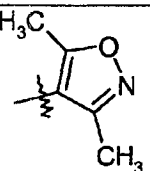
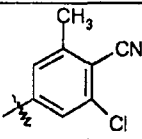
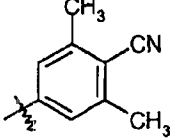
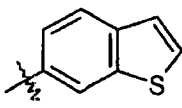
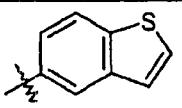
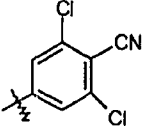
Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep. †	Anal. †
25	Me		Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-methyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C, E, I	343.0 (M+NH ₄)
29	<i>i</i> -Bu		Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-isobutyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C, E, I	385.3 (M+NH ₄)
32	Me			Thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-cyano-phenyl)-1-methyl-1H-indol-6-yl]-amide	C, E, I	411.0 (M+NH ₄)

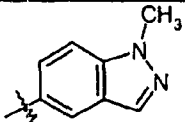
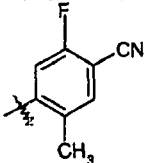
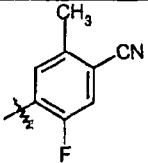
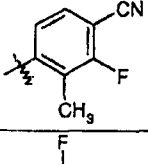
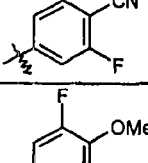
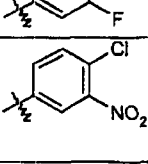
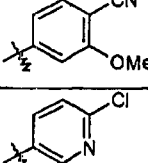
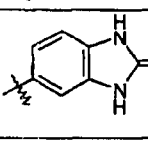
Table 3
Compounds Prepared From Intermediate 4



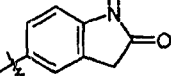
Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal.†
37	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, H, I	397.0 (M+H)
42	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,4,5-Trifluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, H, I	383.0 (M+H)
44	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Cyano-pyridin-2-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, E, I	355.0 (M+H)
48	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Cyano-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, H, I	355.0 (M+H)
49	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-3-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, E, I	368.0 (M+H)
50	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-3-chloro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, F, I	405.0 (M+NH 4)
58	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-difluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, H, I	365.0 (M+H)
61	<i>i</i> -Bu		Me	N-[3-(6-Cyano-pyridin-3-yl)-1-isobutyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, H, I	369.0 (M+H)
142	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	413.1 (M-H)

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal.†
143	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-dichloro-4-difluoromethyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	445.0 (M-H)
144	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-chloro-4-difluoromethyl-5-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	425.1 (M-H)
145	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-chloro-4-difluoromethyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	411.1 (M-H)
146	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-difluoromethyl-4-fluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	397.0 (M+H)
147	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-difluoromethyl-thiophen-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	385.0 (M+H)
148	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Difluoromethyl-3-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	391.1 (M+H)
149	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-difluoromethyl-3-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	407.1 (M-H)
154	<i>i</i> -Pr		Me	4-(1-Isopropyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzoic acid methyl ester	C, F, I	385.3 (M-H)
87	<i>i</i> -Pr		Me	4-(1-Isopropyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzamide	C, F, I	370.3 (M-H)
155	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Fluoro-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	O, F, I	429.0 (M+H), 427.0 (M-H)

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal. †
156	<i>i</i> -Pr		Me	N-{1-Isopropyl-3-[5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-2-yl]-1H-indol-6-yl}-methanesulfonamide	O, F, I	417.0 (M+H), 415.0 (M-H)
157	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Cyano-4-methylthiophen-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	O, F, I	372.0 (M-H)
158	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Cyano-3-methylthiophen-2-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	O, F, I	374.0 (M+H), 372.2 (M-H)
159	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	O, F, I	348 (M+H), 346.2 (M-H)
160	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Chloro-4-cyano-5-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	O, H, I	348 (M+H), 346.2 (M-H)
161	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-3,5-dimethyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, F, I	382.0 (M+H)
161	<i>i</i> -Pr		Me	N-(3-Benzo[b]thiophen-6-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl)-methanesulfonamide	D, G, I	407.1 (M+Na)
95	<i>i</i> -Pr		Me	N-(3-Benzo[b]thiophen-5-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl)-methanesulfonamide	D, G, I	407.1 M+Na
162	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-Dichloro-4-cyano-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	O, H, I	439.3 (M+NH 4)

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal.†
107	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	383.2 (M+H)
167	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-5-fluoro-2-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	384.1 (M-H)
168	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-2-fluoro-5-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	384.1 (M-H)
169	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-2-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	403.0 (M+NH 4)
170	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-3,5-difluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	407.0 (M+NH 4)
179	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-Difluoro-4-methoxy-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA, G, I	395.12 (M+H)
180	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA, G, I	406.0634 (M-H)
181	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-3-methoxy-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, G, I	382.0 (M-H)
182	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	O, G, I	362.0 (M-H)
183	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	O, F, I	385.3 (M+H)

-40-

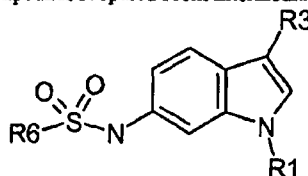
Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep.†	Anal.†
184	<i>i</i> -Pr		Me	N-(1-Isopropyl-2'-oxo-2',3'-dihydro-1H,1'H-[3,5']biindolyl-6-yl)-methanesulfonamide	O, F, I	384.3 (M+H)

† Unless noted to the contrary the analytical data refers to the mass spectral data.

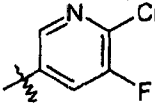
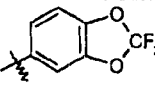
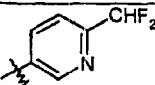
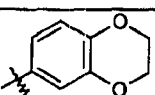
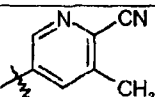
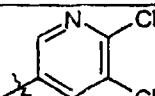
† Prep. Method of preparation referring to Schemes 1-6 and the accompanying experimental descriptions.

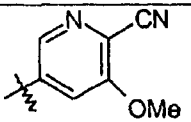
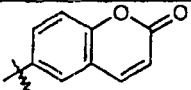
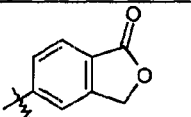
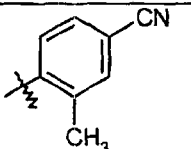
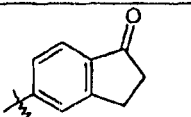
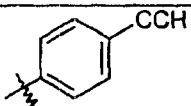
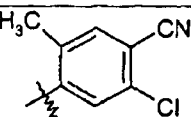
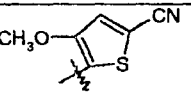
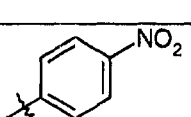
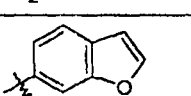
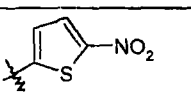
- 5 Compounds listed below in Table 4 can be prepared from compounds having the general structure of an indole core illustrated as Intermediate 4-A according to the procedures listed above.

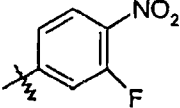
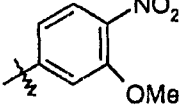
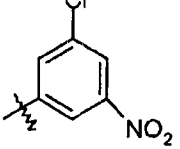
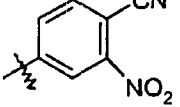
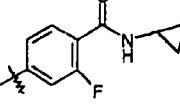
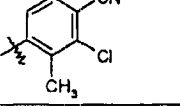
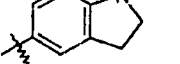
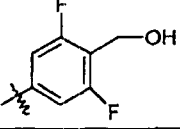
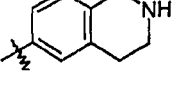
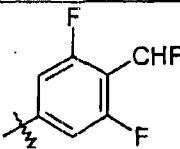
Table 4
Compounds Prepared From Intermediate 4-A

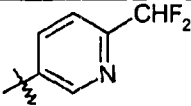
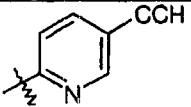
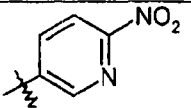
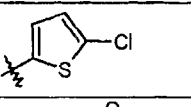
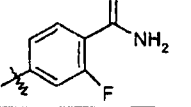
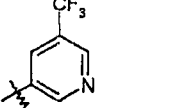
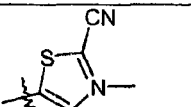
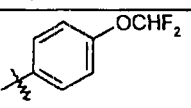
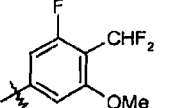
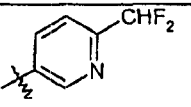
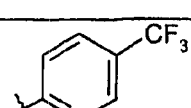


10

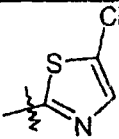
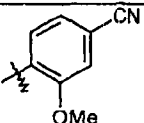
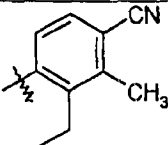
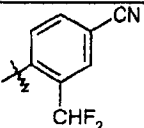
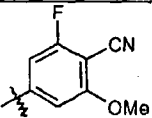
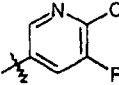
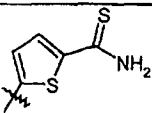
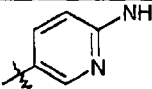
Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep.†	Anal.†
178	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Cyano-5-fluoropyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	X	373.0 (M+H)
186	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(2,2-Difluorobenzo[1,3]dioxol-5-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	X	409.0 (M+H)
187	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Difluoromethylpyridin-2-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	X	380.0 (M+H)
188	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	X	387.2 (M+H)
189	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Cyano-5-methylpyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C	369.0 (M+H)
190	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Chloro-6-cyanopyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C	389.0 (M+H)

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep. †	Anal. †
191	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Cyano-5-methoxy-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C	385.1 (M+H)
96	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	O	397.0 (M+H)
97	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(1-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	Q**	385.0 (M+H)
192	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-2-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	Q	366.2 (M-H)
193	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(1-oxo-indan-5-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	383.0 (M+H)
194	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ethynyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	353.0 (M+H)
195	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Chloro-4-cyano-2-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	***	400.09 (M-H)
196	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Cyano-3-methoxy-thiophen-2-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	388.08 (M-H)
197	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(4-nitro-phenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	374.3 (M+H)
198	<i>i</i> -Pr		Me	N-(3-Benzofuran-6-yl-1-isopropyl-1H-indol-6-yl)-methanesulfonamide	AA	367.0 (M-H)
199	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(5-nitro-thiophen-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	378.0 (M-H)

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep. †	Anal. †
200	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Fluoro-4-nitro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	390.0 (M-H)
201	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(3-methoxy-4-nitro-phenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	402.0 (M-H)
202	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Chloro-2-nitro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	406.06 (M-H)
203	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-3-nitro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	397.0 (M-H)
204	<i>i</i> -Pr		Me	N-Cyclopropyl-2-fluoro-4-(1-isopropyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzamide	AA	430.2 M+H
205	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Chloro-4-cyano-2-methyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	400.09 (M-H)
206	<i>i</i> -Pr		Me	N-(1-Isopropyl-2',3'-dihydro-1H,1'H-[3,5']biiindolyl-6-yl)-methanesulfonamide	S	370.2 (M+H)
207	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-Difluoro-4-hydroxymethyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	393.3 (M-H)
208	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	S	384.0 (M+H), 382.3 (M-H)
209	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Difluoromethyl-3,5-difluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	Q	413.1 (M-H)

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep. †	Anal. †
210	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Difluoromethyl-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	Q	380.3 (M+H)
211	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Ethynyl-pyridin-2-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	***	354.3 (M+H)
212	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(6-nitro-pyridin-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide hydrochloride	C	373.0 (M-H)
223	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	J	1H-NMR
224	<i>i</i> -Pr		Me	2-Fluoro-4-(1-isopropyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzamide	AA	390.3 (M+H)
138	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-isopropyl-3-(5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide hydrochloride	CC	398.0
139	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-cyano-4-methyl-thiazol-2-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	CC	375.0 (M+H)
140	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-difluoromethoxy-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	CC	395.0 (M+H)
141	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-difluoromethyl-3-fluoro-5-methoxy-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	CC	425.3 (M-H)
151	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-difluoromethyl-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	CC * DF2 DF3	378.3 (M-H)
152	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-isopropyl-3-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	CC	398.0 (M+H)

-44-

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep. ‡	Anal. †
153	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-cyano-thiazol-2-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	CC	361.0 (M+H)
164	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-2-methoxy-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl] 2-methanesulfonamide	Q	384.3 (M+H)
165	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-2-ethyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	Q	382.0 (M+H)
166	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-2-difluoromethyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	Q	421.3 (M+NH 4)
177	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-5-methoxy-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA	419.0 (M+NH 4)
178	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Cyano-5-fluoro-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	X	373.0 (M+H)
70	<i>i</i> -Pr		Me	5-(1-Isopropyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-thiophene-2-carboxylic acid amide	R	394 (M+H)
137	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	F	343.3 (M-H)

* See DF1 and DF2 Methods above.

** Method Q without use of the microwave.

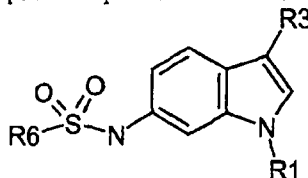
† Unless noted to the contrary the analytical data refers to the mass spectral data.

‡ Prep. Method of preparation referring to Schemes 1-6 and the accompanying experimental descriptions.

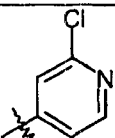
*** See the Experimentals below

Compounds listed below in Table 5 can be prepared from compounds having the general structure of an indole core illustrated as Intermediate 100 according to the procedures listed above.

Table 5
Compounds Prepared From Intermediate 100



Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal. †
30	Me		Me	N-[1-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C	346.0 (M+H)
225	Et		Me	N-[3-(4-Cyano-3-fluorophenyl)-1-ethyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D	356.2 (M-H)
226	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(2-Fluoro-pyridin-4-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	S	348.0 (M+H)
227	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Fluoro-pyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	S	348.0 (M+H)
83	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C	373.4 (M-H)
84	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Fluoro-4-methylphenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C	361.2 (M+H)
85	<i>i</i> -Pr		Me	N-(1-Isopropyl-3-phenyl-1H-indol-6-yl)-methanesulfonamide	C	327.2 (M-H)
86	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(4-methoxy-3-methylphenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C	371.2 (M-H)
88	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropyl-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C	358.0 (M-H)

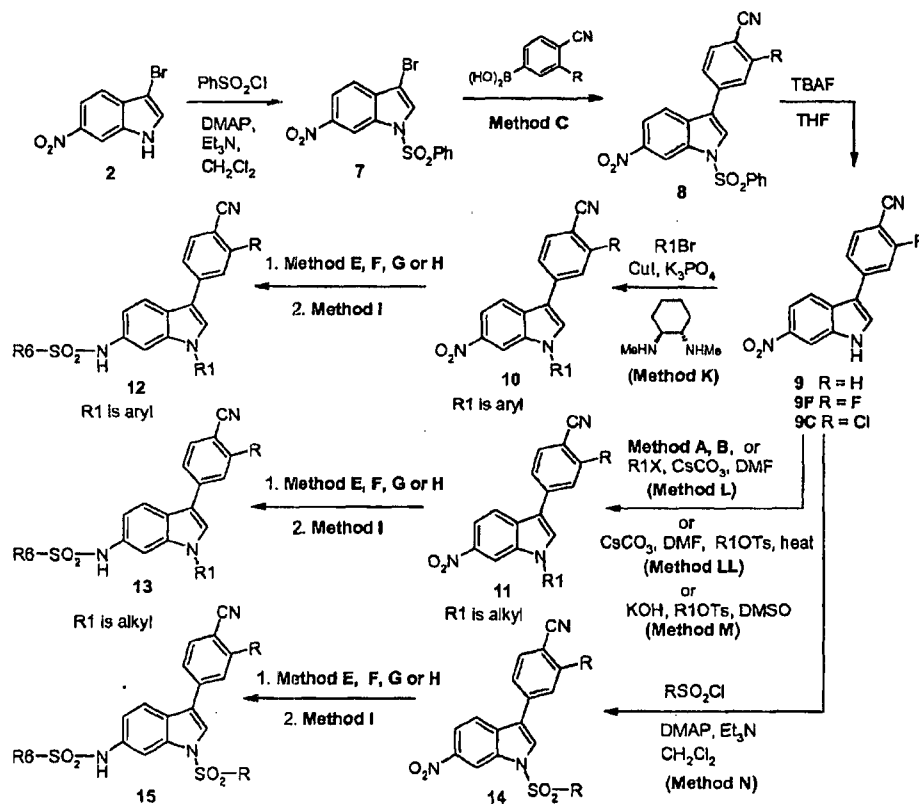
Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal. ‡
228	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(2-Chloro-pyridin-4-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C	362.0 (M-H)

† Unless noted to the contrary the analytical data refers to the mass spectral data.

‡ Prep. Method of preparation referring to Schemes 1-6 and the accompanying experimental descriptions.

- 5 Alternative synthetic schemes that be used to to prepare indoles described in the present invention are illustrated below in Scheme 3, which can be accomplished using a compound having the indole core illustrated as intermediate 9, 9F, or 9C. Some of the methods listed in bold in the Scheme are described above; other methods are described below after the Scheme.

Scheme 3



1-benzenesulfonyl-3-bromo-6-nitro-1H-indole (7)

Add triethyl amine (Et_3N) (6.7 mL, 48 mmol, 4 eq) and DMAP (240 mg, 2.0 mmol, 0.1 eq) to a slurry of 3-bromo-6-nitro indole, **2** (4.82 g, 20 mmol) in 100 mL of CH_2Cl_2 . Let the solution stir until the 3-

-47-

bromo-6-nitro indole dissolves and then add benzenesulfonyl chloride (3.1 mL, 24 mmol, 1.2 eq). Let the solution stir overnight. Filter off the precipitate, which forms, wash the precipitate with CH₂Cl₂, and collect the filtrates to give 6.83 g of the title compound. Sequentially wash the combined filtrates with 1 M HCl, saturated sodium bicarbonate, and brine. Dry the organic layer over Na₂SO₄, filter, and then concentrate the filtrate. Boil the resulting solid in ~30 mL of CH₂Cl₂ and a little MeOH, add 30 mL hexanes, let cool, and then filter off the precipitate to give another 1.3 g of the title compound. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.74 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.58 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H, *J* = 2.2, 8.8 Hz), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H).

10 **4-(1-benzenesulfonyl-6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile (8)**

Prepare this compound from 1-benzenesulfonyl-3-bromo-6-nitro-1*H*-indole, 7, and 4-cyanophenylboronic acid using Method C described above for 4-(1-isopropyl-6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile 5. Purify by precipitation from EtOAc/hexanes. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.78 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.73 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, *J* = 2.2, 8.8 Hz), 8.14-8.11 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.97-7.92 (m, 4H), 7.72 (t, 1H, *J* = 1.3, 7.5 Hz), 7.63-7.59 (m, 2H).

4-(6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile (9)

Add 100 mL of 1 M TBAF in THF to a slurry of 4-(1-benzenesulfonyl-6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile 8 (14.3 g, 35 mmol) in 50 mL of THF. Monitor the reaction by TLC. If starting material remains add more 1 M TBAF in THF until the reaction is complete. Pour reaction mixture into 200 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate and then extract the resulting solution 3x with EtOAc. Combine the organic extracts and wash the extracts with saturated aqueous bicarbonate, water (2x), brine. Dry the resulting organic solution over Na₂SO₄, filter, and then remove the organic solvent to provide a solid. Redissolve the solid in ~400 mL of acetone with heating and then add ~100 mL hexanes until a precipitate forms. Let the solution cool and then collect the precipitate. Concentrate the filtrates and redissolve in ~300 mL of 50% acetone/hexanes with heating. Let the solution cool and then place in a freezer at -20 °C overnight. Collect the crystals that form. The combined yield of the title compound is 6.71 g, 25.5 mmol, 72%. LRMS (API ES-) = 262.0 (M-1).

30 **2-Fluoro-4-(6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile (9F)**

A. Dissolve 2-Fluoro-4-bromobenzonitrile (200 g, 990 mmol, 1.00 eq.) and triisopropyl borate (228 g, 1188 mmol, 1.2 eq.) in 700 mL of THF and 1400 mL of toluene. Cool the mixture with a dry ice/acetone bath to an internal temperature of -75 °C. Slowly add *n*-BuLi (396 mL of a 2.5 M solution in hexanes) over a period of 2 hours. After addition is complete, a light-red, thin slurry occurs. Let the solution stir at -74 °C for 15 minutes, allow the solution to warm to -20 °C and then quench with 1500 mL of 2.5 M HCl. Let the solution warm to RT. Separate layers, extract the aqueous layer with EtOAc, dry the combined organic phases with Na₂SO₄, filter and concentrate in vacuo to yield a light-brown solid. Triturate the solid with hexane and transfer to a scintered glass funnel. Rinse with hexane one more time

-48-

to obtain a pale-yellow filtrate. Stir the light-brown solid with cold CH_2Cl_2 and filter. Rinse with a small volume of CH_2Cl_2 to yield an off-white solid and a brown filtrate. Dry the solid in a vacuum oven at 40 °C and dried to yield 112g (679 mmol, 69%) of 3-fluoro-4-cyanophenylboronic acid as an off-white solid.

- B. 4-(1-Benzenesulfonyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-benzonitrile from 1-benzenesulfonyl-3-bromo-6-nitro-1H-indole, 7, and 3-fluoro-4-cyanophenylboronic acid using Method AA: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, [(*t*-Bu)₃PH]BF₄, K₂CO₃, THF, H₂O. Purify by precipitation from EtOAc/hexanes. Remove the benzenesulfonyl protecting group using TBAF and THF as described for 4-(6-nitro-1H-indol-3-yl)-benzonitrile (9) above. LRMS (API ES-) = 280.0 (M-1).

10 4-(6-Nitro-1-pyridin-3-yl-1H-indol-3-yl)-benzonitrile (10, R1 = pyridine)

- Method K Combine 4-(6-nitro-1H-indol-3-yl)-benzonitrile, 9 (265 mg, 1.0 mmol), potassium phosphate tribasic (513 mg, 2.4 mmol), copper (I) iodide (38 mg, 0.2 mmol), and 2 mL of DMF in a 4 mL vial. Add 3-bromopyridine (120 µL, 1.2 mmol) and rac-trans-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (127 µL, 0.8 mmol). Warm the solution to 110 °C. Let the solution stir overnight. Let the solution cool to RT, isolate the yellow precipitate by filtration, and wash the precipitate sequentially with DMF, 1:1 DMF:H₂O, H₂O, DMF, EtOAc, and then hexanes. Dry the precipitate under vacuum to yield 301 mg, 0.88 mmol, 88% of the title compound. LRMS (API ES+) = 341.0 (M+H).

20 4-[1-(3-Methyl-butyl)-6-nitro-1H-indol-3-yl]-benzonitrile (11, R1 = *i*-Pr)

- Method L Add Cs₂CO₃ (1.0 g, 1.88 mmol) to a solution of 4-(6-Nitro-1H-indol-3-yl)-benzonitrile, 9, (100 mg, 0.37 mmol) and isopentyl bromide (0.1 mL, 0.75 mmol) in DMF (10 mL). Stir overnight at ambient temperature. Remove the DMF solvent to provide a solid and partition the solid between EtOAc and H₂O. Sequentially wash the organic layer with H₂O and brine then dry the organic layer over MgSO₄. Filter and remove the solvent leaving a solid. Purify by silica gel column chromatography (0-100% EtOAc/hexanes gradient) and concentrated to dryness to afford 180 mg (95%) of the title compound. LRMS (API ES+) = 334.3 (M+H).

4-[1-(Cyano-methyl-methyl)-6-nitro-1H-indol-3-yl]-2-fluoro-benzonitrile.

- Method LL Add 2-Fluoro-4-(6-nitro-1H-indol-3-yl)-benzonitrile (1.24 mmoles; 350 mg), cesium carbonate (3.61 mmoles; 1.18 g) and dimethylformamide (10 mL) to a reaction vessel equipped with a stir bar. Stir this mixture for 10 minutes at room temperature then add toluene-4-sulfonic acid cyano-methyl-methyl ester (3.11 mmoles; 701 mg). Stir the resulting mixture for 5 hours at 55°C. Dilute this material with water (25 mL), brine (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). Separate the organics and extract the resulting aqueous mixture with ethyl acetate (2X) and dichloromethane containing 10% methanol (2X). Combine the organics and concentrate *in vacuo* to about 1/2 volume. Wash the resulting mixture with water and evaporate the solvent *in vacuo*. Triturate the resulting yellow solids with hot dichloromethane. Collect the solids by vacuum filtration and rinse them with 50% dichloromethane/hexane to give the title compound (196 mg, 47%) yellow amorphous solid. MS (IS-) *m/e* 333.0 (M - 1), 393.0 (M-1 + OAc).

-49-

4-(1-cyclopentyl-6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile (11, R1 = cyclopentyl)

Method M Add KOH pellets (200 mg, 3.42 mmol) to a solution of 4-(6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile, **9**, (150 mg, 0.57 mmol) in DMSO (10 mL). After the KOH pellets dissolve, add cyclopentyl tosylate (210 mg, 0.85 mmol) in DMSO (3 mL). Allow the reaction mixture to stir overnight at ambient temperature. Add additional cyclopentyl tosylate (210 mg, 0.85) and allow the reaction mixture to stir for another 6 h. Add still more cyclopentyl tosylate (210 mg, 0.85 mmol) and allow the reaction mixture to stir overnight at ambient temperature. Quench the resulting reaction mixture with 5N HCl/ice. Extract the quenched reaction mixture with EtOAc. Wash the EtOAc extracts with brine. Dry the organic layer over MgSO₄, filter, and remove the solvent from the filtrate to provide a solid. Purify by silica gel column chromatography (0-100% EtOAc/hexanes gradient) and collect the fractions and remove the solvent to afford 110 mg (58%) of the title compound. LRMS (API ES+) = 332.2 (M+H).

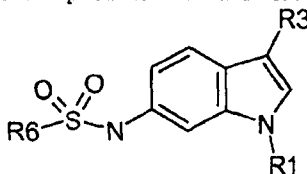
4-[6-Nitro-1-(pyridine-3-sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]-benzonitrile (14 R1 = 3-pyridinyl sulfonate)

Method N Combine 4-(6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile, **9**, (290 mg, 1.1 mmol), 4-dimethylaminopyridine (14 mg, 0.11 mmol), triethyl amine (740 μ L, 5.3 mmol), methylene chloride (7.0 mL) and dimethylformamide (2.5 mL) in a 25 mL flask. Add 3-pyridine sulfonyl chloride hydrochloride (283 mg, 1.32 mmol). Let the solution stir overnight. Isolate the precipitate by filtration and wash the precipitate 3x with methylene chloride to yield 251 mg, 0.62 mmol, 56% of the title compound. LRMS (API ES+) = 405.0 (M+H).

Once the desired functionalized intermediates **10**, **11**, and **14** are obtained using the general routes described above, the 6-nitro substituent can be reduced to the amine using the general procedures listed above for Scheme 1, i.e., **Methods E-H**, and then the amine can be converted to the alkyl sulfonamide using an appropriately selected alkyl sulfonyl chloride as described in **Method I** above to provide desired 6-alkyl sulfonamides **12**, **13**, and **15**.

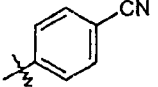
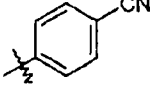
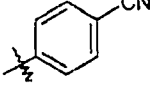
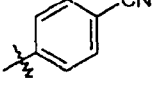
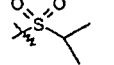
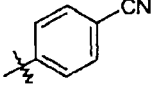
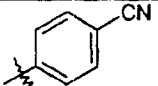
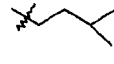
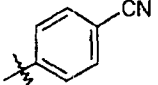
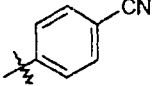
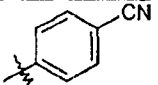
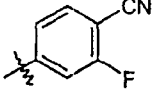
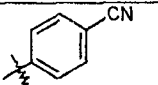
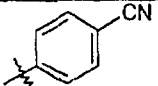
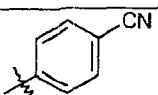
The compounds illustrated below in Table 6 can be prepared according to the above procedures starting from intermediates **9**, **9F**, or **9C** in Scheme 2.

Table 6
Compound Prepared From Intermediates **9**, **9C** or **9F**



Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal.†
-----	----	----	----	------	-------	--------

-50-

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep]	Anal.†
26	<i>n</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-propyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	A, E, I	371.0 (M+NH ₄)
27	Et		Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-ethyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	A, G, I	357.2 (M+NH ₄)
28	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	A, E, I	354.0 (M+H)
46	MeSO ₂ -		Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-methanesulfonyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	N, F, I	388.0 (M-H)
54			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-isopropanesulfonyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	N, F, I	416.3 (M-1)
55			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-(pyridine-3-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	N, F, I	451.2 (M-1)
57			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-(3-methyl-butyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	L, F, I	382.3 (M-H)
63			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-cyclopentyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	M, F, I	380.2 (M-H)
64			Me	[3-(4-Cyano-phenyl)-6-methanesulfonylamino-indol-1-yl]-acetic acid methyl ester	A, F, I	382.0 (M-H)
136			Me	N-[(R)-3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-1-tetrahydro-furan-3-yl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	LL, G, I	417.0 (M+MH ₄)
77			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-cyclohexylmethyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	L, F, I	406.0 (M-H)
229			Me	4-(1-(2-methoxyethyl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzonitrile	LL†, F, I	368.3 (M-H)
230			Me	4-(1-(3-methoxypropan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzonitrile	LL, † F, I	384.1 (M+H)

-51-

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal.†
231			Me	4-(1-(S-3-methoxypropan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-benzonitrile	LL†, F, I * HPLC – A; 8.67 m	406.1 (M+Na)
232			Me	4-(1-(R-3-methoxypropan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-benzonitrile	LL† F, I * HPLC – A; 9.63 m	406.1 (M+Na)
234			Me	4-(1-(2-tetrahydrofuranylmethyl)-6-methanesulfonylamino-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-benzonitrile	L, G, I, * HPLC – B; Rt = 2.87 m	368.3 (M-H)
235			Me	2-fluoro-4-(1-(S-3-methoxypropan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-benzonitrile	LL†, G, I	400.0 (M-H)
236			Me	4-(1-(3-tetrahydrofuranylmethyl)-6-methanesulfonylamino-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-benzonitrile	LL†, G, I, * HPLC – C; Rt = 10.68 m	394.0 (M-H)
239			Me	2-fluoro-4-(1-(methylmercaptylmethyl)-6-methanesulfonylamino-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-benzonitrile	L, G, I	388.0 (M-H)
240	<i>i</i> Pr		Me	E-(1-(N-Methoxyimino))-2-fluoro-4-(1-isopropyl)-6-methanesulfonylamino-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-benzene	Q, ** Z-1, Z-2	402.0 (M-H)
241			Me	4-(1-(S-3-methylbutan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-benzonitrile	LL†, G, I	380.0 (M-H)
242			Me	4-(1-(R-3-methylbutan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-benzonitrile	LL†, G, I	380.0 (M-H)
244			Me	3-Fluoro-4-(1-(R-3-methylbutan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-benzonitrile	***	398.2 (M-H)

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal.†
245			Me	3-Fluoro-4-(1-(R-3-methylbutan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzonitrile	LL†, G, I HPLC-D Rt = 2.894 m	398.2 (M-H)
247			Me	4-(1-(4-tetrahydropyranyl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzonitrile	***	394.0 (M-H)
68			Me	3-(4-Cyano-phenyl)-6-methanesulfonylamino-indole-1-carboxylic acid methyl ester	***	387.0 (M+NH4)
29			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-isobutyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	A, E, I	366.3 (M-H)
248			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-(propane-2-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	N, F, I	416.3 (M-H)
249			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	K, F, I	435.0 (M+NH4)
72			Me	N-[1-Benzyl-3-(4-cyano-phenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	A, G, I	419.0 (M+NH4)
250			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-pyridin-3-yl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	K, F, I	389.0 (M+H)
255			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-(1-ethyl-propyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	L, F, I	382.1 (M+H)
256			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-pyridin-3-yl-1-methyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	B, F, I	403.0 (M+H)
257			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-cyclopropanesulfonyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	N, F, I	433.3 (M+NH4)
258			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-(4-methoxybenzenesulfonyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	N, F, I	499.0 (M+NH4)

-53-

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal.†
259			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-(3-methoxy-benzenesulfonyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	N, F, I	499.0 (M+NH ₄)
260			Me	N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-1-((R)-1-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, F, I	435.0 (M+H)
261			Me	N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-1-(cyano-methyl-methyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	LL, F, I,	381.2 (M-H)
262			Me	N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-1-(1-methyl-but-2-ynyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, G, I	394.2 (M-H)
263			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-(1-cyclopropyl-ethyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, F, I	378.0 (M-H)
264			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-(1-cyclopropyl-ethyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, F, I	378.0 (M-H)
265			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-dicyclopropylmethyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, F, I	404.0 (M-H)
266			Me	N-[(R)-3-(4-Cyano-phenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	LL, G, I	380.11 (M-H)
267			Me	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-(1-cyclopentyl-ethyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, F, I	406.0 (M-H)
98	<i>i</i> -Pr		CF ₃	N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-C,C,C-trifluoromethanesulfonamide	(A, B or L) F, I	406.2 (M-H)
100	<i>i</i> -Pr			Morpholine-4-sulfonic acid [3-(4-cyano-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-amide	(A, B or L) F, I	423.0 (M-H)

Ex.	R1	R3	R6	Name	Prep†	Anal.†
301			Me	N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-1-((S)-1-methyl-butyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	BB, F, I	398.0 (M-1)

† Unless noted to the contrary the analytical data refers to the mass spectral data.

‡ Prep. Method of preparation referring to Schemes 1-6 and the accompanying experimental descriptions.

‡ Prepare the tosylate reagent according to the procedure for 3-Methyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)butane below in Ex 224.

5 * HPLC-A: Chiralcel OJ-H; 30% IPA/CO₂; 10 ml/m

HPLC-B: Chiralcel AD-H; 30% MeOH/CO₂; 5 ml/m

HPLC-C: Chiralcel AD-H; 0.2% DMEA/3A EtOH; 0.6 ml/m

HPLC-D: Chiralcel AD-H; 0.2% DMEA/3A EtOH; 1 ml/m

** See Methods Z-1 and Z-2 below

10 *** See the Experimental Description below.

In addition to the compounds prepared according the general procedures described above using the Methods and routes in Schemes 1-4, the following examples can be prepared by the procedures described herein.

15

Example 289 N-[3-(5-cyano-4-fluoro-thiophen-2-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

Heat a mixture of N-[3-(4-Chloro-5-cyano-thiophen-2-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (Example 118) (0.15g, 0.381 mmol) and CsF (0.324g, 2.13 mmol) in DMSO (5 ml) at 150 °C for 6 hours under N₂. Cool the mixture to 21 °C and dilute with EtOAc. Wash the mixture with water, brine, and dried over MgSO₄. Filter the material and concentrate to dryness. Purify the crude product by reverse phase chromatography to yield 5mg of the title compound. MS: 378.0 (MH⁺)

20

Example 290 2-Fluoro-4-(1-isopropyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-thiobenzamide:

Add a drop of di-isopropylethylamine and a drop of water to N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (100 mg, 0.27 mmol) in 10 mL of dimethoxy ether. Heat to reflux, followed by addition of dithiophosphoric acid O,O'-diethyl ester (151 mg, 0.81 mmol), and reflux in a sealed tube overnight. Evaporate the solvent. Purification of the residue using silica gel chromatography eluted with EtOAc and hexane gradient to give 99 mg (91%) of the desired product.

25

Example 211 N-[1-Isopropyl-3-(5-ethynyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

A. N-[1-isopropyl-3-(5-trimethylsilanylethynyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide can be prepared using Method CC described above from 2-bromo-5-ethynyl trimethyl silane pyridine and N-[1-Isopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide.

30

B. Add potassium carbonate (208 mg, 1.5 mmol) to N-[1-isopropyl-3-(5-trimethylsilanylethynyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (63 mg, 0.15 mmol) in MeOH (5 mL) and stir at room

-55-

temperature for an hour. Evaporate the solvent. Purification of the crude residue using silica gel chromatography gave 14 mg (27% yield) of the desired product.

Example 194 N-[3-(4-Ethynyl-phenyl)-1-Isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

- 5 Add N-[1-isopropyl-3-(4-trimethylsilanylethynyl-phenyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (0.223 mmol; 95.0 mg, prepared similarly to N-[1-isopropyl-3-(5-trimethylsilanylethynyl-pyridin-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide), dichloromethane (4.0 mL), methanol (4.0 mL); followed by Potassium Carbonate (1.119 mmol; 154.6 mg) to a round bottom flask equipped with a stir bar. Stir the resulting material for 2 hours at room temperature. Dilute the reaction with water and acidify to pH of 6-7 with 10 HCl. Dilute the resulting aqueous mixture with brine and extract with dichloromethane. Concentrated the resulting mixture *in vacuo* and then purify the resulting material on a chromatotron (2MM silica gel plate; load CH₂Cl₂; run 30%-50% ethyl acetate gradient in hexanes) to obtain the desired product as a light-yellow crystalline solid, 50 mg (63%). MS (IS+) *m/e* 353.0 (M + 1)

15 **Example 243 N-[3-(4-Cyano-phenyl)-6-methanesulfonylamino-indol-1-yl]-N-methyl-acetamide**

- A. Add NaH (98 mg, 2.47 mmol) to 4-(6-nitro-1H-indol-3-yl)-benzonitrile (500 mg, 1.9 mmol) in DMF (10 mL) at 0 °C under N₂ and stir for additional 30 min at room temperature. Add excess NH₂Cl ether solution prepared according to the procedure described in J. Org. Chem. 2004, 69 (4), 1369, and stir for an hour. Add 10% sodium bisulfite and extract with EtOAc. Wash the EtOAc extracts with 10% sodium bisulfite twice and dry over MgSO₄. Evaporate the solvent to give 4-(1-amino-6-nitro-1H-indol-3-yl)-benzonitrile.

- B. Add acetic anhydride (214 mg, 2.1 mmol) to a mixture of 4-(1-Amino-6-nitro-1H-indol-3-yl)-benzonitrile (400mg, 1.4 mmol) and di-isopropylethylamine (194 mg, 2.1 mmol) and N,N-dimethylaminopyridine (2mg) in DMF (20 mL) and stir for 3 h. Add additional acetic anhydride (214 mg, 2.1 mmol) and di-isopropylethylamine (194 mg, 2.1 mmol) and stir overnight. Dilute the mixture with water and extract with EtOAc. Wash the combined extracts with water and brine, and dry over MgSO₄. Purify the crude residue using silica gel chromatography to give 170 mg (38% yield) of N-[3-(4-Cyano-phenyl)-6-nitro-indol-1-yl]-acetamide.

- C. Add NaH (26 mg, 0.64 mmol) to a solution of N-[3-(4-Cyano-phenyl)-6-nitro-indol-1-yl]-acetamide (170 mg, 0.53 mmol) in DMF (30 mL) at 0°C. After stirring for 30 min, add MeI (170mg, 0.64 mmol). Add additional NaH (26 mg, 0.64 mmol) stir for 30 min, then add MeI (170 mg, 0.64 mmol) and stir for 1 h. Add water and extract with EtOAc. Wash the extracts with water and brine, and dry over MgSO₄. Purification of the crude residue using silica gel chromatography gave 108 mg (61% yield) of the desired product.

- 35 D. Use of the general procedure of catalytic reduction (Method F) and mesylation (Method I) described above provides N-[3-(4-cyano-phenyl)-6-methanesulfonylamino-indol-1-yl]-N-methyl-acetamide.

Example 68 3-(4-Cyano-phenyl)-6-methanesulfonylamino-indole-1-carboxylic acid methyl ester

Combine 4-(6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile, 9, 4-dimethylaminopyridine, triethyl amine, methylene chloride and dimethylformamide. Add methyl chloroformate. Let the solution stir until the starting material is consumed overnight. Isolate the precipitate by filtration and wash the precipitate with 10% DMF in methylene chloride and then methylene chloride to yield the title compound. Once the desired functionalized nitro intermediate is obtained Method F can be used to reduce to the amine and then the amine can be converted to the methyl sulfonamide using methyl sulfonyl chloride as described in Method I above to provide desired 6-methyl sulfonamides

Example 247 4-(1-(4-tetrahydropyranyl)-6-methanesulfonylamino-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile

A. 4-(4-methylphenylsulfonyloxy)tetrahydropyran: Add TsCl (22.33 g, 117.1 mmol) and DMAP (0.55 g, 4.5 mmol) to a mixture of 4-hydroxytetrahydropyran (9.2 g, 90.08 mmol), pyridine (10.93 ml, 135.12 mmol), and methylene chloride (180 ml). Stir the mixture for 7 days, then add hexanes (360 ml), and filter. Collect the filtrate and wash it sequentially with 5*N* HCl, and brine. Dry over MgSO₄, remove the solids by filtration and concentrate the filtrate. Purify by silica gel chromatography (5-30% methylene chloride/hex) to give the product as an oil (20.75 g, 90%). ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.70-1.91 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, 8.8 Hz), 7.80 (d, 2H, 8.8 Hz).

B. 4-(1-(4-tetrahydropyranyl)-6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile: Add Cs₂CO₃ (2.54 g, 7.8 mmol) to a mixture of 4-(6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile (1.591 g, 6 mmol), 4-(4-methylphenylsulfonyloxy)tetrahydropyran (2 g, 7.8 mmol) in DMF (25 ml) and under N₂ atmosphere; heat the resulting mixture to 60 °C for 14 hours. After cooling, the reaction is poured into ice/water (200 ml) and 5*N* HCl (6 ml), sonicated, and filtered with Et₂O wash to give 1:1 mixture of the title compound : starting material as a brownish red solid (1.202 g).

C. Using the general Methods G and I described above provides the title compound.

Example 244 3-Fluoro-4-(1-(*R*-3-methylbutan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile and Example 2453-Fluoro-4-(1-(*S*-3-methylbutan-2-yl)-6-methanesulfonylamino-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile

A. 3-Methyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)butane. Sequentially add TsCl (12.405 g, 65.07 mmol) and DMAP (0.305 g, 2.503 mmol) to a mixture of 3-methyl-2-butanol (4.412 g, 50 mmol), pyridine (8.1 ml, 100.19 mmol), and methylene chloride (40 ml). Stir the mixture for 20 h, add hex (40 ml), and filter with methylene chloride wash. Wash the combined filtrate with 5*N* HCl (15 ml) and brine; then dry over MgSO₄. Concentrate the filtrate and purify by chromatography (50-70% methylene chloride/hex) to give the title compound as an oil (9.15 g, 75%). LC: Rt = 4.182 m (C18 capillary, 80:20 MeOH/H₂O; 0.5 g/L NH₄OAc, 300 nm, 1 ml/min). ¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 0.75 (m, 6H), 1.10 (d, 3H, 7.8 Hz), 1.70 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.39 (m, 1H), 7.46 (d, 2H, 8.8 Hz), 7.77 (d, 2H, 8.8 Hz).

B. 4-(1-(3-methylbutan-2-yl)-6-nitro-1*H*-indol-3-yl)-benzonitrile: A mixture of 3-methyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)butane (15.08 g, 62.226 mmol) and DMF (50 ml) is added via a syringe pump at

-57-

20 mL/h rate for a total of 2.5 h addition time to a 50 °C mixture of Intermediate 9, 3-bromo-6-nitro-1H-indole, (10.00 g, 41.485 mmol), Cs₂CO₃ (27.04 g, 82.991 mmol, 2.0 eq), and DMF (100 ml), under N₂. The reaction is stirred for 24 hours at 50 °C. After cooling, dilute the reaction with EtOAc and 1N HCl, then wash it with water (3X), brine, and then dry over MgSO₄. Remove the solids by filtration and concentrate the filtrate. Purify by chromatography to give the title compound as a yellow paste (9.83 g, 76%). LC-MS: 352.0 (M+H).

C. Follow the general Methods G and I described above to provide the title compound. The isomers can be separated by chiral column: HPLC-D: Chiralcel AD-H; 0.2% DMEA/3A EtOH; 1 ml/m.

10 **Example 121 [3-(5-Cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide**

A. 5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester: Sparge a stirring solution of 5-Tributylstannanyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (47.7 g, 111 mmol), 3-Bromo-1-isopropyl-6-nitro-1H-indole (30.0 g, 106 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine) palladium(II) (3.72 g, 5.30 mmol) in DMF (400 mL) with argon for 20 minutes. After this time, stir the mixture at 150 °C for 1.25 h. Cool the resulting mixture to room temperature, dilute with ethyl acetate (2 L), filter through diatomaceous earth and wash the filter pad with ethyl acetate (1 L). Wash the filtrate with water (3 x 3 L) then brine (3 L); dry over sodium sulfate; filter and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the residue obtained by column chromatography (silica, 9:11 ethyl acetate/heptane to 1:1 ethyl acetate/heptane) to afford 5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (17.4 g, 48%) as an orange solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.25 (br s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

B. 5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid amide: Treat 5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (18.5 g, 54.0 mmol) with a 7 M solution of ammonia in methanol at 125 °C for 20 h (5 batches, 3.18 g–5.30 g, 200 mL of ammonia solution each). Combine all batches and concentrate under reduced pressure. Dissolve the residue obtained in boiling THF (700 mL), treat with 1,2-dichloroethane (300 mL) and concentrate under reduced pressure to afford 5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid amide (18.0, >100%) as an orange solid: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, observed as a mixture of rotamers at ambient temperature) δ 13.46 (m, 1H), 8.65–8.60 (m, 1H), 8.40 (m, 0.5H, rotamer), 8.29 (s, 0.5H, rotamer), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H, rotamer), 8.06–8.01 (m, 1.5H, rotamer), 7.92 (br s, 0.5H, rotamer), 7.56–7.53 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (s, 0.5H, rotamer), 5.08 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

C. 5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carbonitrile: React a mixture of 5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid amide (18.0 g, 54.0 mmol) and phosphorous oxychloride (1 Kg) at 100 °C for 30 min. After this time, concentrate the reaction under reduced pressure, dilute with ethyl acetate (500 mL) and quench carefully with an aqueous saturated sodium bicarbonate solution (1.5 L). Pour the mixture over ethyl acetate (1 L), filter through diatomaceous earth

-58-

and rinse the pad with ethyl acetate (500 mL). Dry the organic layer of the filtrate over sodium sulfate, filter and concentrate the filtrate under reduced pressure to afford 5-(1-Isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carbonitrile (16.0 g, 100%) as a yellow solid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.19 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

D. 5-(1-Isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carbonitrile and 5-(1-Isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonitrile: Treat a stirring solution of 5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carbonitrile (16.0 g, 54.0 mmol) in THF (500 mL) at 0 °C with a 1 M solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide in THF (81.0 mL, 81.0 mmol) and stir the resulting mixture at 0 °C for 10 min. After this time, treat the reaction with iodomethane (15.3 g, 108 mmol) and stir the resulting mixture at ambient temperature for 2 d. After this time, quench the reaction with water (100 mL), dilute with ethyl acetate (1.5 L) and wash with brine (1.5 L). Extract the aqueous layer with ethyl acetate (500 mL) and dry the combined organic layers over sodium sulfate, filter and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify by column chromatography (silica, 1:3 ethyl acetate/hexanes to 1:1 ethyl acetate/hexanes, then again, silica, 7:3, methylene chloride/hexane to methylene chloride) to afford 5-(1-Isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carbonitrile (2.77 g, 17%) as an orange solid: mp 244–246 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); *m/z* 310 [M + H]⁺ and 5-(1-Isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonitrile (9.92 g, 59%) as a yellow solid: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

E. 5-(6-Amino-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonitrile: Prepare using Method G Purify by pouring the reaction carefully into a stirring solution of saturated aqueous sodium bicarbonate (1 L), diluted with ethyl acetate (1 L) and stir for 15 min. Filter the resulting mixture through diatomaceous earth. Separate the organic layer of the filtrate and wash with water (3 × 1 L) then brine (1 L). Dry the resulting solution over sodium sulfate, filter and concentrate the filtrate under reduced pressure to afford 5-(6-Amino-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonitrile (2.03 g, quant.) as a yellow foam: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

D. [3-(5-Cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide Prepare using Method I Purify by chromatography (silica, 1:1 ethyl acetate/hexanes to ethyl acetate) then crystallize from methylene chloride/hexanes (×2) to afford N-[3-(5-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (1.96 g, 79%) as a white solid: mp 189–191 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); *m/z* 358 [M + H]⁺.

Example 124 N-[3-(5-Cyano-2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

A. 2-Ethyl-5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carbonitrile and 1-Ethyl-5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile

- 5 Treat a stirring solution of 5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carbonitrile (0.400 g, 1.35 mmol) in DMF (10 mL) with a 60% dispersion of sodium hydride in mineral oil (0.065 g, 1.62 mmol) and stir the resulting mixture at ambient temperature for 5 min. After this time, treat the reaction with iodoethane (0.295 g, 1.89 mmol) and stir the resulting mixture at ambient temperature for 3 h. After this time, quench the reaction carefully with water (5 mL), dilute with ethyl acetate (100 mL) and wash with,
- 10 water (3 × 100 mL) then brine (100 mL). Dry the combined organic layers over sodium sulfate and concentrate under reduced pressure. Purify the residue obtained by column chromatography (silica, 1:9 ethyl acetate/hexanes to 1:4 ethyl acetate/hexanes) to afford 2-Ethyl-5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-2H-pyrazole-3-carbonitrile (0.195 g, 45%) as an orange solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.82 (m,
- 15 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.63 (m, 9H) and 1-Ethyl-5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile (0.129 g, 30%) as a yellow solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

B. 5-(6-Amino-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-3-carbonitrile

- 20 Stir a solution of 1-Ethyl-5-(1-isopropyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile (0.127 g, 0.393 mmol) and tin(II) chloride dihydrate (0.887 g, 3.93 mmol) in DMF (2.5 mL) at 70 °C for 1 h. After this time, Pour the reaction carefully into a stirring solution of saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL), diluted with ethyl acetate (50 mL) and stir for 15 min. Filter the resulting mixture through diatomaceous earth. Separate the organic layer of the filtrate and wash with water (3 × 50 mL) then brine (50 mL). Dry
- 25 the resulting solution over sodium sulfate, filtered and concentrate the filtrate under reduced pressure to afford 5-(6-Amino-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-3-carbonitrile (0.126 g, quant.) as a yellow foam. Use the foam without further purification.

C. N-[3-(5-Cyano-2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

- 30 Stir a solution of 5-(6-Amino-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-3-carbonitrile (0.126 g, 0.393 mmol), pyridine (0.062 g, 0.786 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.068 g, 0.590 mmol) in methylene chloride (3 mL) at room temperature for 2.5 h. After this time, Purify the reaction directly by chromatography (silica, methylene chloride to 1:9 ethyl acetate/methylene chloride) then freeze-dried from acetonitrile/water to afford N-[3-(5-Cyano-2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (0.132 g, 90%) as a light purple solid: mp 144–145 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-
- 35 *d*₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (Method 4) >99%, 6.96 min, *m/z* 372 [M + H]⁺.

-60-

Example 270 N-[3-(4-Formyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

Method Z-1 Place N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (500 mg, 1.41 mmol), sodium hyposulfite hydrate (311 mg, 3.53 mmol) and Raney nickel (50% soln in water, 700 μ L, 2.96 mmol) in a round bottom flask then add water (6 mL), glacial acetic acid (12 mL) and pyridine (12 mL). Warm to 50 °C, and stir for 1.5 hours. Cool to ambient temperature; dilute with water (10 mL); and extract with ethyl acetate (10 mL $\times$ 3). Combine organic layers, and wash with saturated sodium bicarbonate, water ($\times$ 3) and brine. Dry over sodium sulfate, and concentrate *in vacuo*. Purify residue by flash chromatography on silica (2-50 % ethyl acetate in hexanes) to give N-[3-(4-formyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (413.1 mg, 82%). LRMS (API ES-) = 355.0 (M-H).

Example 94 N-[3-[4-(Hydroxyimino-methyl)-phenyl]-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

Method Z-2 Place N-[3-(4-formyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide and hydroxyl amine hydrochloride into a round bottom flask under nitrogen. Add ethanol (10 mL), tetrahydrofuran (10 mL) and pyridine. Warm to 60 °C, and stir for 2 hours. Dilute with ethyl acetate (20 mL), and wash with 1N hydrochloric acid. Dry the organic layer over sodium sulfate, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by flash chromatography on silica (5-40 % ethyl acetate in dichloromethane) to give N-[3-[4-(Hydroxyimino-methyl)-phenyl]-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (241.1 mg, 69 %). LRMS (API ES+) = 372.0 (M+H).

Example 271 N-[3-(3-Formyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

Prepare according to Method Z-1 in substantially the same manner as N-[3-(4-formyl-phenyl)-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, 7.5 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, 8.4 Hz), 7.72 (d, 1H, 7.5 Hz), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.62-4.69 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.48 (d, 6H, J = 6.6 Hz).

Example 272 N-[3-[3-(Hydroxyimino-methyl)-phenyl]-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

Prepare according to method Z-2 in substantially the same manner as N-[3-[4-(hydroxyimino-methyl)-phenyl]-1-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide. LRMS (API ES+) = 372.0 (M+H).

Example 300 1-N-hydroxyiminyl-2-fluoro-4-(1-(isopropyl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzene

A. 1-formyl-2-fluoro-4-(1-(isopropyl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzene:
Prepare according to Method Z-1 starting from 2-fluoro-4-(1-(isopropyl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzonitrile. Purify using chromatograph (methylene chloride to 5% EtOAc/methylene chloride) the residue to give the title compound as a yellow solid (156 mg, 78%). LC-MS: 375.1 (M+H).

-61-

B Prepare according the Method Z-2 starting from 1-formyl-2-fluoro-4-(1-(isopropyl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzene Purify by crystallized from hex/MeOH/methylene chloride to give the title compound as a light yellow solid (106 mg, 71%).

5 **Example 52 (S)-N-[1-sec-Butyl-3-(5-formyl-thiophen-2-yl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide**

Prepare according to the procedure for 1-N-hydroxyiminy-2-fluoro-4-(1-(isopropyl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzene using the appropriate reagents to provide the title compound as a off-white solid (95%).

10 **Example 275 Propane-2-sulfinic acid [3-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-indole-6-y]-amide**

A Cool a mixture of isopropyl disulfide (3.77 g, 25.1 mmol) in acetic acid (2.90 mL) with brine/ice bath in a 50 mL round-bottom flask fitted with a 5 M sodium hydroxide trap, and add dropwise over a period of 30 min sulfuryl chloride (10.5 g, 77.8 mmol). Allow the resulting mixture to stir for 3 h. Remove the cooling bath and stir the reaction at ambient temperature for 2 hours then at 35 °C for an additional 1
15 hour. Purge the system with argon for 25 min and concentrate under reduced pressure at 45 °C to afford isopropyl sulfinyl chloride (6.37 g, 100%) as a yellow oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δd 3.30 (m, 1H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

B. Cool a mixture of 1-Isopropyl-3-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-1H-indol-6-ylamine (0.442 g, 1.51 mmol) and triethylamine (0.306 g, 3.02 mmol) in methylene chloride (10 mL) in a brine/ice bath under
20 argon and treated with a solution of isopropyl sulfonyl chloride (0.210 g, 1.66 mmol) in methylene chloride and the resulting mixture was stirred in the cooling bath for 30 min. After this time dilute the reaction with methylene chloride (40 mL); wash with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution (50 mL), then water (50 mL), then brine (50 mL); and dry over sodium sulfate. Remove the solids by filtration; concentrate the filtrate under reduced pressure. Triturate the residue with boiling methylene chloride (× 3)
25 then boiling acetonitrile to afford the title compound (0.212 g, 37%) as a white solid: mp 173–175 °C dec;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 382 [M + H]⁺; *m/z* 294 [M + H - C₃H₆OS]⁺; HPLC (Method 2) >99% (AUC), *t*R = 17.1 min.

30

Example 276 2-Fluoro-6-methyl-4-(1-(isopropyl)-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-benzonitrile.

A. 2-hydroxy-3-fluoro-5-bromobenzyl alcohol Add NaBH₄ (4.042 g, 106.84 mmol) over a 30 minutes to a mixture of 2-hydroxy-3-fluoro-5-bromobenzaldehyde (19.5 g, 89.037 mmol) and MeOH (445
35 ml) maintained at 0 °C. Warm the reaction to RT, and stir for 14 h. Partially remove the solvent and dilute with EtOAc (500 ml). Acidify the resulting mixture with 1N HCl, and partition. Wash the organic layer with brine; dry over MgSO₄ remove the solids by filtration; and concentrate the filtrate to provide a white

-62-

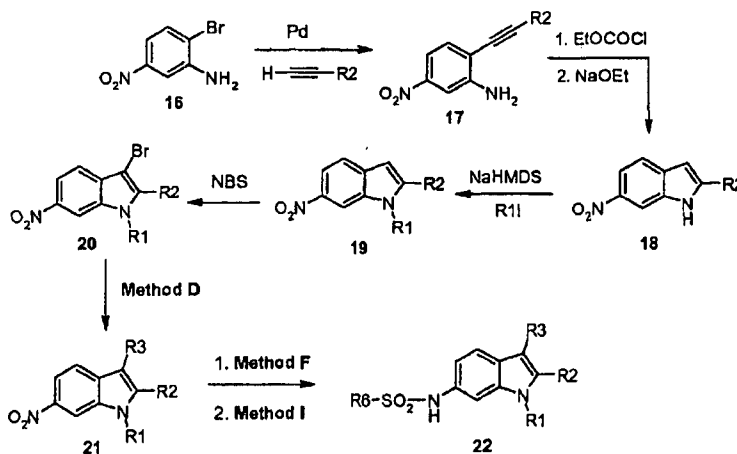
solid. Recrystallize the solid from Et₂O/methylene chloride/hexanes to give the title compound as a white solid (15.0 g, 76.2%). MS-ES: 218.9 (A+H), 220.9 (A+2+H).

B. 2-hydroxy-3-fluoro-5-bromotoluene. Add BF₃·OEt₂ (7.54 ml, 60 mmol) to a mixture of 2-hydroxy-3-fluoro-5-bromobenzyl alcohol (6.63 g, 30 mmol), Et₃SiH (23.96 ml, 150 mmol), and methylene chloride (120 ml) maintained at 0 °C. Stir the reaction for 10 min, then warm to room temperature and stir for and additional 6 hours. Add Et₃SiH (11.98 ml, 75 mmol) and BF₃·OEt₂ (1.88 ml, 15 mmol) and stir for another 8 hours. Repeat if necessary. When the reaction is complete pour it into ice/water. Add a minimum of Et₂O to dissolve the solid and partition. Wash the organic layer with brine; dry over Na₂SO₄; remove the solids by filtration; and concentrate the filtrate. Crystallize from methylene chloride/hexanes at -20 °C, then chromatograph (120 SiO₂, hexanes 30% methylene chloride/hex) to give the title compound as a white solid (3.71 g, 50.5%; R_f = 0.2 [30%/hex]).

C. Treat 2-hydroxy-3-fluoro-5-bromotoluene using Method D above to give the title compound. R_f = 0.43 (methylene chloride). MS-AP+: 328.1246 (M+H).

The following Scheme 4 illustrates a general synthetic route to provide desired functionalization at the indole C2 position. It will be understood that those skilled in the art can use alternative synthetic routes to provide the same or similar compounds.

Scheme 4



20

5-nitro-2-prop-1-ynyl-phenylamine (17, R₂ = Me)

Stir a mixture of 2-bromo-5-nitroaniline **16** (2.81 g, 12.95 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II) (0.45 g, 0.65 mmol), and copper (I) iodide (0.12 g, 0.65 mmol) in anhydrous acetonitrile (10 mL) under inert atmosphere. Saturate the mixture with propyne gas, then add triethyl amine (3.6 mL, 25.90 mmol), seal the vessel, and stir at ambient temperature 14 hours. Concentrate the mixture *in vacuo*, suspend in 100 mL diethylether, add celite, and filter. Concentrate the filtrate *in vacuo* and chromatograph

25

-63-

the residue over silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (9:1 v/v) to afford the title compound, 1.75 g (76%). LRMS (API ES+) = 177.0 (M+H).

2-Methyl-6-nitro-1H-indole (18, R2 = CH₃)

- 5 Cool a mixture of sodium hydride (60% dispersion in oil, 0.33 g, 8.19 mmol) in anhydrous DMF to 0°C under inert atmosphere. Add 5-nitro-2-prop-1-ynyl-phenylamine 17 (1.31 g, 7.44 mmol) in 10 mL DMF and stir 5 minutes. Add ethyl chloroformate (0.78 mL, 8.19 mmol), warm to ambient temperature, and stir 2 hours. Quench the reaction with saturated aqueous sodium bicarbonate, add ethyl acetate, and wash with saturated aqueous sodium bicarbonate followed by saturated aqueous brine. Dry the organic
- 10 layer over sodium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Add to the residue a solution of sodium ethoxide in ethanol (0.6 M, 50 mL, 0.30 mmol) and reflux 14 hours. Cool to ambient temperature and concentrate *in vacuo*. Redissolve the residue in diethyl ether and wash with saturated aqueous sodium bicarbonate followed by saturated aqueous brine. Dry the organic layer over sodium sulfate, filter, concentrate *in vacuo*, and chromatograph the residue over silica gel, eluting with hexanes/ethyl acetate (9:1) to afford the
- 15 title compound, 0.79 g (60%). LRMS (API ES-) = 175.0 (M-H).

1-Ethyl-2-methyl-6-nitro-1H-indole (19, R1 = CH₂CH₃, R2 = CH₃)

- Cool a solution of 2-methyl-6-nitro-1H-indole, 18 (0.31 g, 1.76 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) under inert atmosphere at 0 °C. Add sodium hexamethyldisilazide (1.0M in THF, 1.9mL, 1.9 mmol) and
- 20 stir 5 minutes. Add iodoethane (filtered through basic alumina) (0.43 mL, 5.28 mmol), warm to ambient temperature, and stir 2 hours. Quench the reaction with saturated aqueous sodium bicarbonate, add ethyl acetate, and wash with saturated aqueous sodium bicarbonate followed by saturated aqueous brine. Dry the organic layer over sodium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Chromatograph over silica gel using hexanes/ethyl acetate (9:1) to afford the title compound, (0.36 g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ
- 25 2.47 (s, 3H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.23 (s, 3H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.9, 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

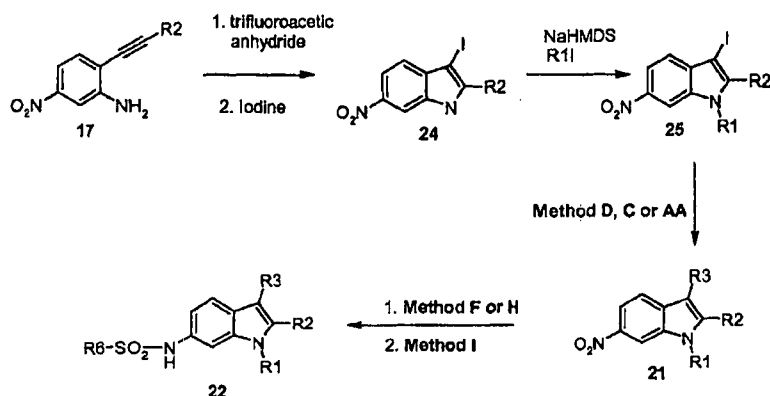
3-Bromo-1-ethyl-2-methyl-6-nitro-1H-Indole (20, R1 = CH₂CH₃, R2 = CH₃)

- Stir a solution of 1-ethyl-2-methyl-6-nitro-1H-indole, 19 (0.36 g, 1.76 mmol) and N-
- 30 bromosuccinamide (0.31 g, 1.76 mmol) in anhydrous THF (10 mL) under inert atmosphere at ambient temperature for 14 hours. Quench the reaction with saturated aqueous sodium bicarbonate, add ethyl acetate, and wash with saturated aqueous sodium bicarbonate followed by saturated aqueous brine. Dry the organic layer over sodium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Chromatograph over silica gel using hexanes/ethyl acetate (9:1) to afford the title compound and unreacted 1-ethyl-2-methyl-6-nitro-1H-indole
- 35 (0.37 g) in a 4:1 mixture which can be used in the subsequent step without further purification. LRMS (API ES+) =: 283, 285 (M, M+2H).

Alternatively desired indoles functionalized at the C2 position can be prepared according to the general procedures in the following Scheme 5. It will be understood that those skilled in the art can use alternative synthetic routes to provide the same or similar compounds.

5

Scheme 5



Ethyl-3-iodo-6-nitro-1H-indole (24) (R2 = Et)

10 Add to a solution of 2-but-ynyl-5-nitro-phenylamine (2.98 g, 15.68 mmol) in anhydrous THF (100 mL) 2,6-di-*t*-butyl-4-methylpyridine followed by trifluoroacetic anhydride (2.7 mL, 19.61 mmol) and stir at room temperature for 18 hours. Quench the reaction with 1N HCl and add ethyl acetate. Extract the organic layer 2x 1N HCl, 1x brine. Dry the organic layer over sodium sulfate, concentrate *in vacuo*, and redissolve in anhydrous acetonitrile (150 mL). Add to the solution potassium carbonate (6.49 g, 47.04 mmol) and cool to 0°C. Add iodine (11.94 g, 47.04 mmol) and stir at 0°C for 30 min. Quench the reaction
15 with 1M sodium thiosulfate (100 mL) and add water (250 mL). Stir the mixture 30 min., then filter and rinse with water to afford 3.94 g (80%) of the title compound.

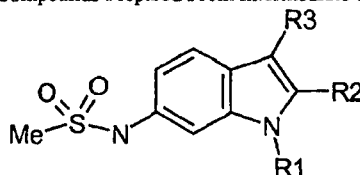
1,2-Diethyl-3-iodo-6-nitro-1H-indole (25) (R1, R2 = Et)

20 Add to a solution of 2-ethyl-3-iodo-6-nitro-1H-indole (0.30 g, 0.95 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) sodium hexamethyldisilylamide (1.0M in THF, 1.0 mL, 1.00 mmol) dropwise followed by ethyl iodide (0.23 mL, 2.85 mmol) and stir 3 hours at ambient temperature. Quench the reaction with 1N HCl and add ethyl acetate. Wash the organic layer 2x 1N HCl, 1x brine. Dry the organic layer over sodium sulfate, concentrate *in vacuo*, and flash chromatograph with 20% ethyl acetate hexane to afford 0.28 g (86%) of the title compound.

25

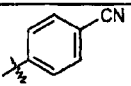
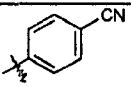
Compounds listed below in Table 7 can be prepared from compounds having the general structure of an indole core illustrated as Intermediate 17 according to the procedures listed above.

Table 7
Compounds Prepared From Intermediate 17



Ex	R1	R2	R3	Name	Prep†	Anal.†
280	Et	Me		N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-ethyl-2-methyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C, H, I	354.0
281	Et	<i>i</i> -Pr		N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-ethyl-2-isopropyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, F, I	382.0 (M+H)
282	Et	Me		N-[3-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-1-ethyl-2-methyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	D, F, I	372.0 (M+H)
283	<i>n</i> -Pr	Me		N-[3-(4-Cyano-phenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C, F, I	368.0 (M+H)
284	Me	Me		N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	C, F, I	340.0 (M+H)
285	<i>i</i> -Bu	Me		N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-isobutyl-2-methyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA, F, I	382.0 (M+H)
286	<i>i</i> -Pr	Me		N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-isopropyl-2-methyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA, F, I	368.0 (M+H)

-66-

Ex	R1	R2	R3	Name	Prep [†]	Anal. [†]
287	Et	<i>n</i> -Pr		N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1-ethyl-2-propyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA, F, I	382.0 (M+H)
288	Et	Et		N-[3-(4-Cyano-phenyl)-1,2-diethyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide	AA, F, I	368.0 (M+H)

[†] Unless noted to the contrary the analytical data refers to the mass spectral data.

Assays

- 5 The following assay protocol and result(s) thereof further demonstrating the utility and efficacy of the compounds and/or methods of the current invention are given for the purpose of illustration and are not meant to be limiting in any way. To demonstrate that compounds included within the present invention exhibit affinity for progesterone receptors binding assays are performed. Functional assays provide support that the compounds of the present invention exhibit the ability to modulate the progesterone receptor activity. All ligands, radiolabels, solvents, and reagents employed in the following assays are readily available from commercial sources, or can be readily synthesized by one skilled in the art.

Binding Assays

- Cell lysates from HEK293 cells overexpressing human GR (glucocorticoid receptor), AR (androgen receptor), MR (mineralocorticoid receptor) or PR (progesterone receptor) are used for competition binding assays to determine K_i values for compounds of interest. Briefly, competition binding assays are run in a buffer containing 20 mM HEPES, pH 7.6, 0.2 mM EDTA, 75 mM NaCl, 1.5 mM $MgCl_2$, 20% glycerol, 20 mM sodium molybdate, 0.2 mM DTT, 20 ug/ml aprotinin, and 20 ug/ml leupeptin, using either 0.3 nM ^3H -dexamethasone for GR binding, 0.36 nM ^3H -methyltrienolone for AR binding, 0.25 nM ^3H -aldosterone for MR binding, or 0.29 nM ^3H -methyltrienolone for PR binding, and either 20 ug 293-GR lysate, 22 ug 293-AR lysate, 20 ug 293-MR lysate or 40 ug 293-PR lysate per well. Competing compounds are added at various concentrations in half-log increments. Non-specific binding is determined in the presence of 500 nM dexamethasone for GR binding, 500 nM aldosterone for MR binding, or 500 nM methyltrienolone for AR and PR binding. The binding reaction (140 μ l) is incubated overnight at 4°C, then 70 μ l of cold charcoal-dextran buffer (containing per 50 ml of assay buffer, 0.75 g of charcoal and 0.25 g of dextran) is added to each reaction. Plates are mixed 8 minutes on an orbital shaker at 4°C. Plates are then centrifuged at 3,000 rpm at 4°C for 10 minutes. An aliquot of 120 μ l of the mixture is transferred to another 96-well plate and 175 μ l of Wallac Optiphase "Hisafe 3" scintillation fluid is added to each well. Plates are sealed and shaken vigorously on an orbital shaker. After an incubation of 2 hrs, plates

-67-

are read in a Wallac Microbeta counter. The data is used to calculate an IC_{50} and % inhibition at $10 \mu M$. The K_d for ^3H -dexamethasone for GR binding, ^3H -methyltrienolone for AR binding, ^3H -aldosterone for MR binding, or ^3H -methyltrienolone for PR binding, is determined by saturation binding. The IC_{50} values for compounds are converted to K_i using Cheng-Prusoff equation and the K_d determined by saturation binding assay.

Preferred compounds of the present invention have PR binding value K_i of $\leq 100nM$. More preferably the compounds of the present invention have PR binding value K_i of $\leq 10 nM$. Particularly preferred compounds of the present invention exhibit a PR binding selectivity of greater than or equal to about 10 times that for each of MR, GR, and AR as determined by comparing the IC_{50} values or the K_i values for the respective receptors.

TABLE 8†
Receptor Binding Assay Results

#	PR K_i	MR K_i	AR K_i	GR K_i
25	++++	0	0	0
28	++++	0	0	0
29	++++	+	++	++
30	++++	0	0	0
32	++++	0	0	0
36	++++	0	+	0
38	++++	+	+	0
43	++++	++	++	0
59	++++	0	+	0
63	++++	0	0	0
72	++++	++++	0	+++
74	++++	++	0	0
77	++++	++	++	++
78	++++	++	+++	++
83	++++	+	0	0
84	++++	+	+	0
85	++++	+	++	0
86	++++	0	0	0
87	++++	0	0	0
88	++++	0	0	0
89	+++	0	0	0
93	++++	++	++	0
94	++++	+	++	0

-68-

#	PR KI	MR KI	AR KI	GR KI
95	++++	+	+	0
96	++++	0	0	0
97	++++	0	0	0
98	++++	0	0	0
100	+++	0	0	0
107	+++	0	0	0

Example number;

† +++++: Ki < 50 nM;

+++ : 50 nM < Ki < 100 nM;

++ : 100 nM < Ki < 500 nM

+ : 500 nM < Ki < 1000 nM

0 : >1000 nM

5

Functional AssaysPR CTF Assay:

- 10 Human embryonic kidney HEK293 cells are co-transfected using Eugene. Briefly, the reporter plasmid pGL3 containing two copies of GRE (glucocorticoid response element ^{5'}TGTACAGGATGTTCT^{3'}) and TK promoter upstream of the luciferase reporter cDNA is transfected with a plasmid constitutively expressing human progesterone receptor (PR), using viral CMV promoter. Cells are transfected in T225
- 15 cm² flasks in DMEM media with 5% charcoal-stripped Fetal Bovine Serum (FBS). After an overnight incubation, transfected cells are trypsinized, plated in 96 well dishes in DMEM media containing 5% charcoal-stripped FBS, incubated for 4h and then exposed to various concentrations of test compounds in 1:4 dilution increments. In the antagonist assays low concentrations of agonist (0.05-0.08 nM of R5020) is
- 20 also added to the media. After 24 h of incubation with compounds, cells are lysed and luciferase activity is determined. Data is fit to a 4 parameter-fit logistics curve to determine EC₅₀ and IC₅₀ values. The % efficacy is determined versus maximum stimulation obtained with 30 nM R5020. In the antagonist mode the % inhibition is determined verses the effects of 30 nM R5020 alone. Selected compounds in the present application exhibit an IC₅₀ of less than 200 nM. **Example 48** exhibits in IC₅₀ of about 11.7 nM.

C3 Rat Uterine Assay:

- 25 This assay measures the PR antagonist potential of compounds in rats by measuring an mRNA endpoint of estrogenic stimulation in the uterus (increased complement 3 or C3), which is effectively blocked by a PR agonist (R5020, 17 alpha, 21-dimethyl-19-nor-pregn-4,9-diene-3,20-dione). Addition of a potential PR antagonist can then neutralize the blocking effect of the PR agonist, resulting in a measurable increase in uterine C3 expression.
- 30 Immature Sprague Dawley female rats (21 days old, each approximately 50 g in weight) are first administered the R5020 progestin subcutaneously in sesame oil vehicle at 0.1 mg/kg. The rats are then treated with ethynyl estradiol at a dose of 50 ug/kg plus a compound of interest at doses ranging from 1 –

30 mg/kg made up in 20% β -hydroxycyclodextran in water for an oral gavage volume of 0.3 ml. This dosing is done 3 times at 24 hour intervals. The control groups include rats treated with one of the following (administered and dosed as described above): 1) estrogen (E2) vehicle + R5020 vehicle, 2) E2 + R5020 vehicle, 3) E2 + R5020, and 4) E2 + R5020 + asoprisnil (comparator compound, 5 mg/kg). The rats are sacrificed by decapitation 2 hours after the final dose (50 hours total dosing time). Uteri are removed and cleaned of adipose tissue, and $\frac{1}{4}$ (1 uterine horn) is flash-frozen in liquid nitrogen. The tissue is homogenized in TRIzol reagent using lysing matrix beads.

The RNA is isolated by chloroform extraction of the homogenized tissue, followed by isopropanol precipitation of the aqueous layer. The RNA is further purified by binding to a silica-gel based membrane or magnetic bead with a nucleic acid binding surface, and then eluted off with water. The RNA is converted to single strand cDNA via reverse transcriptase. These cDNA templates are analyzed by quantitative real-time PCR which multiplexes the C3 primer/probe set to an endogenous control gene. The resulting C3 data is normalized to the internal control. (Adapted from Lundeen, S.G. et al. J. Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2001, 78, 137-143.) Table 9 below provides data for representative compounds prepared according to the present invention.

McPhail Assay:

The effects of progesterone receptor modulators on uterine endometrial transformation are evaluated in New Zealand White Rabbits (Harlan, 800-900g) using the McPhail assay adapted from McPhail, MK. J Physiol, 1934:145-156. To evaluate antagonistic effects of compounds, the rabbits are treated sc with cyclodextrin-encapsulated 17- β -estradiol (Sigma, 10.52 ug/kg/day in 1 ml of saline) on days 1-6. The rabbits are then treated sc with progesterone (Sigma, 1.0 mg/kg/day in 1 ml of corn oil) in combination with compound of the present invention (in 15% Povidone K12, 10% Phuronic F68 (poloxamer 188) in deionized water (DIW): probe sonicated to mean < 2 micron, 3 ml dose volume) on days 7-12. To evaluate agonist effects of compound, the rabbits are treated with either a compound of interest or progesterone alone on days 7-12. On day 13 the animals are sacrificed, uteri removed and fixed in zinc formalin (Richard-Allan Scientific). The fixed uteri are sectioned into 2-3 mm transverse slices and stained with haematoxylin and eosin. A total of six slices (a proximal, medial and distal section from each uterine horn) are evaluated histologically and the progestational effect is scored using the McPhail index. The McPhail test can be used to identify SPRMs. Table 9 below provides data for representative compounds prepared according the present invention.

Table 9

Ex	C3 ED50* (mg/kg)	McPhail Index** @ 10 mpk (Antagonist Mode)	McPhail Index** @ 30 mpk (Agonist Mode)
50	+++	+	+
48	+++	+	+

-70-

Ex	C3 ED50* (mg/kg)	McPhail Index** @ 10 mpk (Antagonist Mode)	McPhail Index** @ 30 mpk (Agonist Mode)
197	+++	++	+
53	+	+++	++
170	+++	+++	+++
49	+++	+++	+++

C3 Assay

+++ <5

++ 5-10

+ >10

McPhail Index

+++ ≥3

++ 2-3

+ <2

5

Method of Treatment

As used herein, the term "effective amount" means an amount of compound of the present invention, i.e., Formula I, which is capable of or effective for treating or alleviating the symptoms of the various pathological conditions herein described. A specific dose of a compound administered according to this invention will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, but not limited to: the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the pathological condition being treated. A typical daily dose will contain a nontoxic dosage level of from about 0.01 mg to about 1000 mg/day of a compound of the present invention. Preferred daily doses generally will be from about 1 mg to about 250 mg/day.

The compounds of this invention may be administered by a variety of routes including oral, rectal, intravaginal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, and intranasal. These compounds preferably are formulated prior to administration, the selection of which will be decided by the attending physician. Thus, another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, solvate, prodrug, enantiomer or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. The total active ingredients in such formulations comprises from 0.1% to 99.9% by weight of the formulation.

The term "pharmaceutically acceptable" as used herein means that the carrier, diluent, excipients and salt are compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

Pharmaceutical formulations of the present invention may be prepared by procedures known in the art using well-known and readily available ingredients. For example, the compounds of Formula I can be formulated with common excipients, diluents, or carriers, and formed into tablets, capsules, suspensions, powders, and the like. Non limiting examples of excipients, diluents, and carriers that are suitable for such formulations include the following: fillers and extenders such as starch, sugars, mannitol, and silicic derivatives; binding agents such as carboxymethyl cellulose and other cellulose derivatives, alginates, gelatin, and polyvinyl-pyrrolidone; moisturizing agents such as glycerol; disintegrating agents such as

-71-

calcium carbonate and sodium bicarbonate; agents for retarding dissolution such as paraffin; resorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; surface active agents such as cetyl alcohol, glycerol monostearate; adsorptive carriers such as kaolin and bentonite; and lubricants such as talc, calcium, and magnesium stearate, and solid polyethyl glycols.

5 The compounds also may be formulated as elixirs or solutions for convenient oral administration or as solutions appropriate for parenteral administration, for example, by intramuscular, subcutaneous or intravenous routes. Additionally, the compounds are well suited to formulation as sustained release dosage forms and the like. The formulations can be so constituted that they release the active ingredient only or preferably in a particular physiological location, possibly over a period of time. The coatings, envelopes, 10 and protective matrices may be made, for example, from polymeric substances or waxes. Compounds of Formula I, generally, will be administered in a convenient formulation as determined by the attending physician.

Compounds of the present invention can be administered with another active agent such as one or more of: SERMs, estrogen, ER agonists, ER antagonists, SARMs, GnRH agonist or antagonist, P₄ 15 (progesterone), progestins, and other PR agonists or modulators. When used in combination with another active agent, a compound of the present invention and the active agent can be administered concurrently or sequentially. For example, a compound of the present invention can be administered concurrently with a SERM or a progestin to control fertility. When administered concurrently, it is understood that the two or more active agents can be administered in a single formulation i.e., a single tablet, elixir, injection, or patch, 20 or in separate formulations i.e., in separately prepared tablets, elixirs, patches, or injections.

Alternatively, a compound of the present invention and another active agent can be administered sequentially. For example, a compound of the present invention can be administered sequentially to treat one or more gynecological disorders. A compound of the present invention can be administered during a first dosing period. Thereafter, another active agent such as a P₄, a progestin, or other PR agonists can be 25 administered in a second dosing period. A non-treatment period may or may not be instituted between the first and second dosing periods. It will be understood that order of administration can be reversed, i.e., a compound of the present invention can be administered during the second dosing period after the other active agent has been administered during the first dosing period.

In yet another alternative treatment regime, a compound of the present invention and another 30 active agent can be administered intermittently. For example, a first agent, such as a compound of the present invention, can be administered for a dosing period, i.e., via a tablet, injection, elixir taken twice daily, daily, or weekly (or via a patch) while a second agent, such as one of the active agents listed above, is administered at one or more selected times or intervals during the dosing period. The times or intervals for administering the second agent can be selected by a physician and can be based upon menstrual cycle, 35 related physical indications, hormonal levels, or disease state as deemed medically prudent or necessary. As noted above for the sequential administration regime, the administration of a compound of the present invention as the first agent and the other active agent as the second agent can be reversed.

-72-

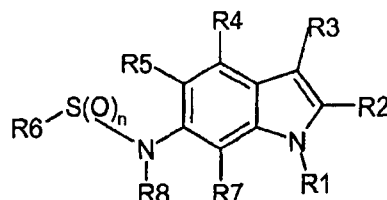
As described herein the compounds of the present invention provide advantageous use to treat and or ameliorate one or more of the following: tumors; neoplasms; myomas; leiomyomas (uterine fibroids); endometriosis (adenomyosis); postoperative peritoneal adhesions; endometrial hyperplasia; polycystic ovary syndrome; carcinomas and adenocarcinomas of the uterus, ovary, breast, colon, and prostate;

5 infertility; fertility control; female sexual dysfunction, and other gynecological or menstrual syndromes, such as, abnormal or dysfunctional bleeding, amenorrhea, menorrhagia, hypermenorrhea, and dysmenorrhea; or pathological sequelae due to the above disorders/syndromes.

-73-

What is claimed is:

1. An indole of Formula I:



I

5

n is 1 or 2;

- R1 is selected from: C₁-C₈ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ cyanoalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylheteroaryl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkyldicycloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₆ alkyl-O-R₉, C₀-C₆ alkyl C(S)R₉, C₀-C₆ alkylCO₂R₉, -SO_nR₁₁, wherein each of the cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl listed either singularly or in combination with an alkyl moiety are optionally substituted, with from one to three groups individually selected from: halo, -CN, -OH, oxo, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ cyanoalkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₀-C₃ alkylNO₂, -OC₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl, C₀-C₃ alkylNR₁₂R₁₃, C₀-C₃ alkylC(O)R₁₂, C₀-C₃ alkylC(O)OR₁₂, C(O)NR₁₂R₁₃, C(S)NR₁₂R₁₃, CH₂OR₁₂, -SR₁₂, S(O)_nR₁₂, -S(O)_nNR₁₂R₁₃, -N(R₉)C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)C(O)OR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nNR₁₂R₁₃, -C=N-OR₁₀, and -cyclo CN₄R₉; provided that aryl and heteroaryl are not solely di, or tri substituted with alkoxy substituents;

- R2 is selected from H, halo, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl;
- R3 is selected from an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, or an optionally substituted bicyclic heteroaryl; wherein the substituted aryl, substituted heteroaryl, and bicyclic heteroaryl are substituted with from one to three groups individually selected from: halo, -CN, -OH, oxo, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ cyanoalkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₀-C₃ alkylNO₂, -OC₁-C₃ alkyl, -OC₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl, C₀-C₃ alkylNR₁₂R₁₃, C₀-C₃ alkylC(O)R₁₂, C₀-C₃ alkylC(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(S)NR₁₂R₁₃, -CH₂OR₁₂, -SR₁₂, -S(O)_nR₁₂, -S(O)_nNR₁₂R₁₃, -N(R₉)C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)C(O)OR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nNR₁₂R₁₃, -C=N-OR₁₀ and -cyclo CN₄R₉;

- R4, R5, and R7 are each independently selected from: H, halo, -OH, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, -OC₁-C₄ alkyl, -OC₁-C₄ haloalkyl;

- R6 is selected from: C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, heterocyclyl, C₁-C₃ alkylheterocyclyl, phenyl, C₁-C₃ alkylheteroaryl, C₀-C₃ alkylNR₉R₁₀, and -N(H)C(O)R₉, wherein each of the cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, and heteroaryl listed either singularly or in combination with an alkyl moiety are optionally substituted with from one to

-74-

three groups individually selected from halo, -CN, -OH, oxo, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ cyanoalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₀-C₃ alkylNO₂, -OC₁-C₃ alkyl, and C₁-C₃ hydroxyalkyl;

R8 is selected from: H, C₁-C₄ alkyl;

5 R9 is individually selected from: H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₀-C₆ alkylheterocyclyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₀-C₆ alkylheteroaryl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl;

R10 is selected from H, C₁-C₆ alkyl, and C₃-C₈ cycloalkyl;

10 R11 is selected from: C₁-C₆ alkyl, -NR₉R₉, C₀-C₆ alkylcycloalkyl, aryl, heteroaryl, wherein the aryl and heteroaryl groups are optionally substituted with from 1 to 3 groups individually selected from halo, -CN, and -OC₁-C₃ alkyl;

R12 and R13 are individually selected from: H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₀-C₆ alkylheteroaryl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₂-C₆ alkenyl, and C₃-C₈ cycloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

2. The compound of claim 1 wherein R1 is selected from the group consisting of: C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl-O-R₉, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, -SO₂R₁₁, C₁-C₆ alkyl-S-R₉, and tetrahydrofuranyl, and tetrahydropyranyl, wherein each of the cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, tetrahydrofuranyl, and tetrahydropyranyl, listed either
20 singularly or in combination with an alkyl moiety is optionally substituted with from 1 to 3 groups individually selected from halo, -CN, -OH, -NO₂, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl.

3. The compound according to claim 1 wherein R1 is selected from the group consisting of: heterocyclyl, C₁-C₆ alkylheterocyclyl, aryl, C₁-C₆ alkylaryl, heteroaryl, and C₁-C₆ alkylheteroaryl, wherein
25 each is optionally substituted with from 1 to 3 groups individually selected from halo, -CN, -OH, -NO₂, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl.

4. The compound according to any of claims 1-3 wherein R3 is selected from the group consisting of: benzo[1,3]dioxole, benzo[1,2,5]thiadiazolyl, benzothiophenyl, chromen-2-onyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl, 1,3-dihydro-benzimidazol-2-onyl, 1,3-dihydro-indol-2-onyl, furanyl, indan-1-onyl, indazolyl, isobenzofuran-1-onyl, isoxazolyl, naphthalenyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolinyl, thiophenyl, thiazolyl each optionally substituted with from 1 to
30 3 groups individually selected from: halo, -CN, -OH, -NO₂, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl, -O C₁-C₃ alkyl, -C(S)NR₉R₉, -C=N-OR₁₀, and C(O)R₁₂.
35

-75-

5. The compound according to any of claims 1-4 wherein R6 is selected from the group consisting of: C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, heterocyclyl, and C₀-C₆ alkylNR₉R₁₀.

5 6. The indole of Formula I in claim 1 wherein:

R1 is selected from: C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₀-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₄ alkyl-O-C₁-C₄ alkyl;

R2 is selected from H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl;

10 R3 is selected from a phenyl, naphthyl, or heteroaryl selected from thiophenyl, pyridinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, furanyl, thiazole, benzothiophene, benzofuran, benzo[1,2,5]thiadiazole, benzo[1,3]dioxole, quinoline, indan-1-one; each optionally substituted with with from one to three groups individually selected from: halo, -CN, -OH, oxo, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ cyanoalkyl, -NO₂, -OC₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl, -NR₁₂R₁₃, -C(O)R₁₂, C₀-C₃ alkylC(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -CH₂OR₁₂, C(S)NR₁₂R₁₃, and -C=N-OR₁₂;

15 R4, R5, and R7 are each individually H, halo, C₁-C₆ alkyl, or C₁-C₆ haloalkyl;

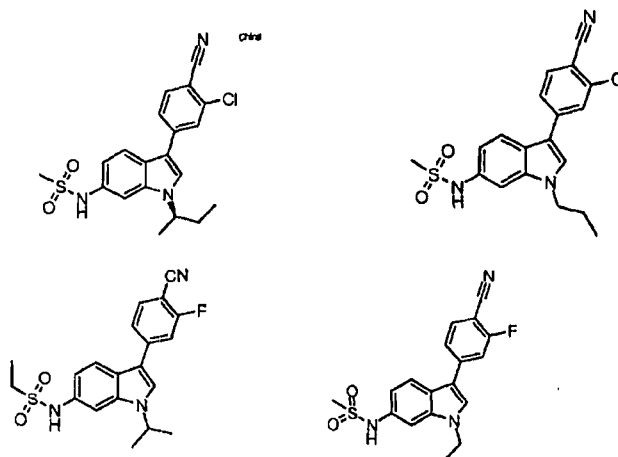
R6 is C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₀-C₆ alkylcycloalkyl;

R8 is H;

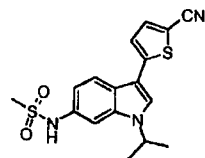
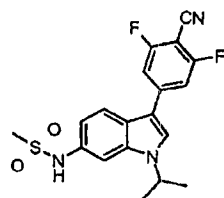
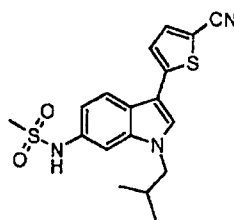
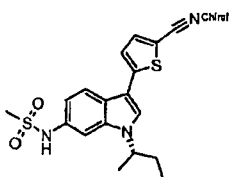
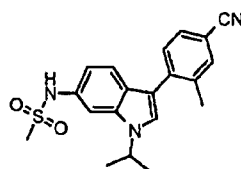
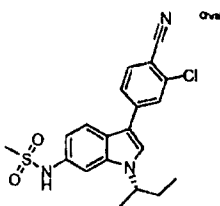
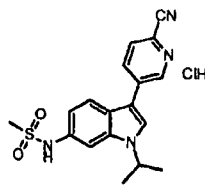
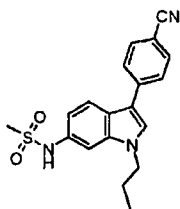
R12 and R13 are individually selected from: H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, and C₃-C₈ cycloalkyl;

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

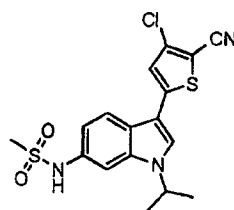
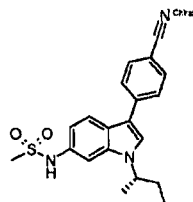
7. A compound selected from the following:



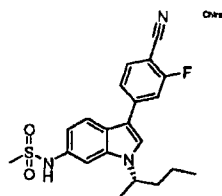
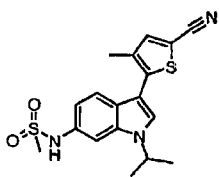
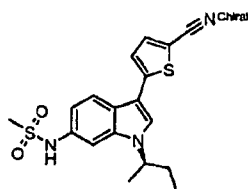
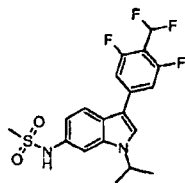
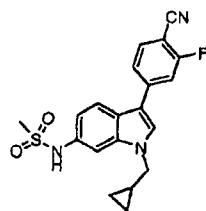
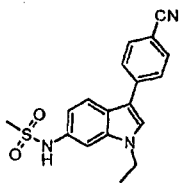
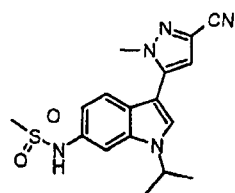
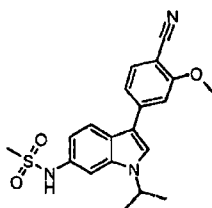
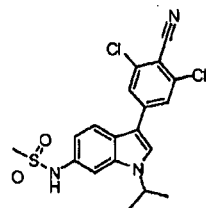
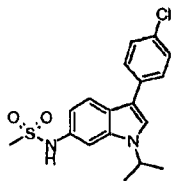
-76-



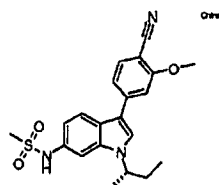
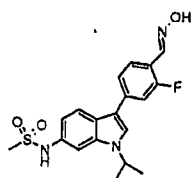
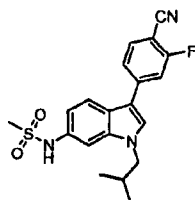
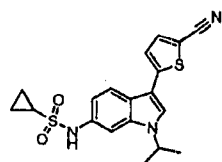
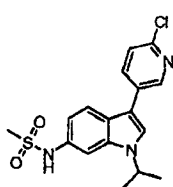
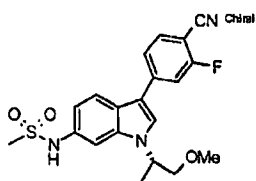
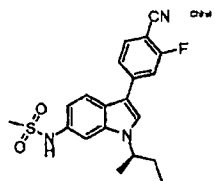
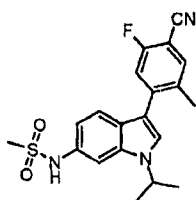
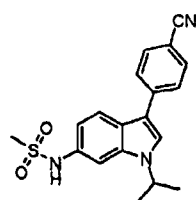
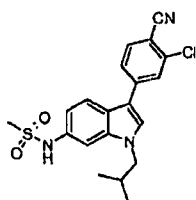
8. A compound selected from the following:



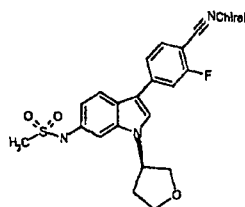
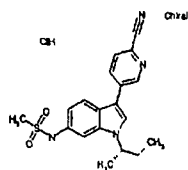
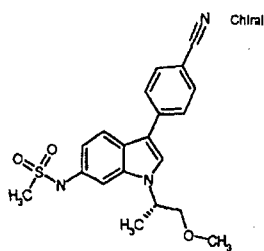
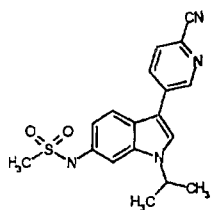
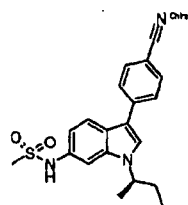
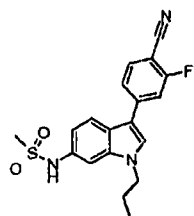
-77-



9. A compound selected from the following:



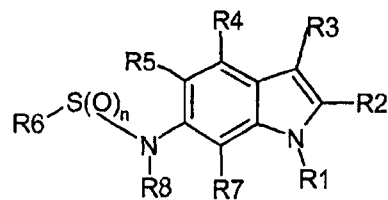
-79-



10. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-9 and at least one of: a carrier, a diluent, and an excipient.

11. An indole compound of Formula I according to any one of claims 1-9 for use as a medicament.

12. A method of preparing an indole of formula II,



I

-80-

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

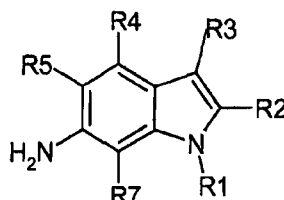
wherein

n is 1 or 2;

- R1 is selected from: C₁-C₈ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ cyanoalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylheteroaryl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkyldicycloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₆ alkyl-O-R₉, C₀-C₆ alkyl C(S)R₉, C₀-C₆ alkylCO₂R₉, -SO₂R₁₁, wherein each of the cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl listed either singularly or in combination with an alkyl moiety are optionally substituted, with from one to three groups individually selected from: halo, -CN, -OH, oxo, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ cyanoalkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₀-C₃ alkylNO₂, -OC₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl, C₀-C₃ alkylNR₁₂R₁₃, C₀-C₃ alkylC(O)R₁₂, C₀-C₃ alkylC(O)OR₁₂, C(O)NR₁₂R₁₃, C(S)NR₁₂R₁₃, CH₂OR₁₂, -SR₁₂, S(O)_nR₁₂, -S(O)_nNR₁₂R₁₃, -N(R₉)C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)C(O)OR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nNR₁₂R₁₃, -C=N-OR₁₀, and -cyclo CN₄R₉; provided that aryl and heteroaryl are not solely di, or tri substituted with alkoxy substituents;
- R2 is selected from H, halo, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl;
- R3 is selected from an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, or an optionally substituted bicyclic heteroaryl; wherein the substituted aryl, substituted heteroaryl, and bicyclic heteroaryl are substituted with from one to three groups individually selected from: halo, -CN, -OH, oxo, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ cyanoalkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₀-C₃ alkylNO₂, -OC₁-C₃ alkyl, -OC₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ hydroxyalkyl, C₀-C₃ alkylNR₁₂R₁₃, C₀-C₃ alkylC(O)R₁₂, C₀-C₃ alkylC(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(S)NR₁₂R₁₃, -CH₂OR₁₂, -SR₁₂, -S(O)_nR₁₂, -S(O)_nNR₁₂R₁₃, -N(R₉)C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)C(O)OR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nNR₁₂R₁₃, -C=N-OR₁₀ and -cyclo CN₄R₉;
- R4, R5, and R7 are each independently selected from: H, halo, -OH, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, -OC₁-C₄ alkyl, -OC₁-C₄ haloalkyl;
- R8 is selected from: H, C₁-C₄ alkyl;
- R9 is individually selected from: H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₀-C₆ alkylheterocyclyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl; C₁-C₆ alkylaryl, C₀-C₆ alkylheteroaryl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl;
- R10 is selected from H, C₁-C₆ alkyl, and C₃-C₈ cycloalkyl;
- R11 is selected from: C₁-C₆ alkyl, -NR₉R₉, C₀-C₆ alkylcycloalkyl, aryl, heteroaryl, wherein the aryl and heteroaryl groups are optionally substituted with from 1 to 3 groups individually selected from halo, -CN, and -OC₁-C₃ alkyl;
- R12 and R13 are individually selected from: H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl; C₁-C₆ alkylaryl, C₀-C₆ alkylheteroaryl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₂-C₆ alkenyl, and C₃-C₈ cycloalkyl;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

-81-

said method comprising combining a compound of Formula II



II

with a base and R_6SO_2Cl ,

- 5 wherein R_6 is selected from: C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_1 - C_8 alkylcycloalkyl, heterocyclyl, C_1 - C_3 alkylheterocyclyl, phenyl, C_1 - C_3 alkylheteroaryl, C_0 - C_3 alkylNR₉R₁₀, and $-N(H)C(O)R_9$, wherein each of the cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, and heteroaryl listed either singularly or in combination with an alkyl moiety are optionally substituted with from one to three groups individually selected from halo, $-CN$, $-OH$, oxo, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 cyanoalkyl, C_2 - C_3 alkenyl, C_0 - C_3 alkylNO₂, $-OC_1$ - C_3 alkyl, and C_1 - C_3 hydroxyalkyl.
- 10

13. A method of modulating progesterone receptor activity comprising administering a therapeutically effective composition comprising a compound of Formula I as claimed in any of claims 1-9, or a pharmaceutically acceptable salt, thereof to a patient.

15

14. A method of treating or ameliorating the effects of leiomyomas comprising administering a therapeutically effective composition comprising an indole of Formula I according to in any one of claims 1-9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a patient.

20

15. A method of treating or ameliorating the effects of endometriosis, comprising administering a therapeutically effective composition comprising a compound of Formula I according to any one of claims 1-9, or a pharmaceutically acceptable salt, thereof to a patient.

25

16. A method of treating or preventing the pathological sequelae due to leiomyomas, endometriosis, or breast cancer in a mammal, comprising administering a therapeutically effective dose of a compound of Formula I according to any one of claims 1-9, pharmaceutically acceptable salt, thereof to said mammal.

30

17. A method of treating gynecological or menstrual disorders in a mammal comprising administering a therapeutically effective dose of a compound of Formula I according to any one of claims 1-9, pharmaceutically acceptable salt, thereof to said mammal.

-82-

18. Use of a compound for the manufacture of a medicament for treating and/or preventing leiomyomas in a mammal, comprising administering an effective dose of a compound of Formula I according to any one of claims 1-9, a pharmaceutically acceptable salt thereof to said mammal.
- 5 19. Use of a compound for the manufacture of a medicament for treating or preventing endometriosis, comprising administering an effective amount of a compound of Formula I according to any one of claims 1-9, a pharmaceutically acceptable salt, thereof to a patient in need thereof.
20. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I according to any one
1.0 of claims 1-9 for treating leiomyomas or endometriosis.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MYERS, James, B.
Eli Lilly And Company
P.O. Box 6288
Indianapolis, Indiana 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 09 June 2008 (09.06.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference X-17207	
International application No. PCT/US2007/060626	International filing date (day/month/year) 17 January 2007 (17.01.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:	
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative	
Name and Address YEE, Ying, Kwong 5127 Briarstone Trace Carmel, Indiana 46033 United States of America	State of Nationality US
	State of Residence US
	Telephone No.
	Facsimile No.
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:	
☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence	
Name and Address YEE, Ying, Kwong 1615 NE 155th Avenue Portland, Oregon 97230 United States of America	State of Nationality US
	State of Residence US
	Telephone No.
	Facsimile No.
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to:	
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Mazoillier Auguste e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/DOM0HC310

**MODULADORES DE INDOL SULFONAMIDA DE RECEPTORES DE
PROGESTERONA**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención actual se refiere a los campos de
química orgánica, medicina, farmacología y medicina. Además,
la invención actual se refiere a nuevos compuestos y métodos
empleados para el tratamiento de tumores, trastornos
ginecológicos y síntomas y secuelas relacionadas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los leiomiomas son los tumores no cancerosos más
comunes en mujeres de edad fecunda. Los leiomiomas uterinos
(o fibroides) son considerados por ser tumores benignos de
15 músculo y tejido conectivo que se desarrollan dentro o están
unidos a, la pared uterina. Se estima de examinación por
ultrasonido, que más del 70% de mujeres desarrollarán
fibroides por el tiempo que alcanzan la menopausia (Baird et
al., Am J. Obstet. Gynecol. 2005; **188**: 100-107; y Cramer et
20 al. Am. J. Clin Pathol. 1990; **90**: 435-438). Mientras no todas
las mujeres son sintomáticas para justificar terapia, un
número significativo de mujeres experimentan síntomas
moderados a severos que incluyen sangrado uterino anormal,
presión pélvica y dolor, y disfunción reproductiva.

25 Las terapias de tratamiento actual incluyen

intervención quirúrgica, tales como, histerectomías y miomectomías. Procedimientos menos invasivos incluyen: embolización de arteria uterina y coagulación termoablativa. Las terapias médicas incluyen tratamiento hormonal.

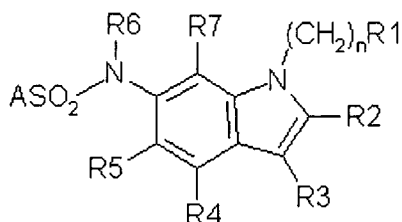
5 Actualmente, el único tratamiento de hormona aprobado por la FDA es el uso de un agonista de GnRH (hormona de liberación de gonadotrofina), preoperativamente con hierro. (Walker and Stewart, Science, 2005; **308**; 1589-1592.). La terapia agonista de GnRH es a menudo limitada a 1-3 meses debido a la pérdida
10 ósea medible la cual conduce a osteoporosis con uso de término largo. Además, los miomas tratados con agonista de GnRH a menudo regresan al tamaño de pre-tratamiento dentro de semanas de cesación de terapia. Consecuentemente, este tratamiento es a menudo usado para reducir el tamaño del
15 mioma y permitir a la mujer prepararse para su remoción quirúrgica eventual. (Stewart, Lancet, 2001; **357**; 293-298.).

Estas opciones tienen consecuencias indeseables para mujeres quienes quieren concebir un tiempo después.
20 Obviamente, una histerectomía podría prohibir concepción subsecuente, y las otras opciones quirúrgicas también presentan riesgos, que incluyen ruptura uterina y fibroides recurrentes. El tratamiento médico también puede causar efectos secundarios significantes. Por ejemplo, agonistas
25 GnRH producen un ambiente en el cuerpo que es muy similar a

aquel de la menopausia, con efectos secundarios asociados como bochornos, secado vaginal, y como se nota anteriormente, pérdida de densidad ósea. Estos y otros problemas que resaltan la necesidad continua de tratar y aliviar los trastornos ginecológicos tales como miomas en general, más específicamente pero no exclusivamente, leiomionas, y endometriosis, y sus síntomas asistentes.

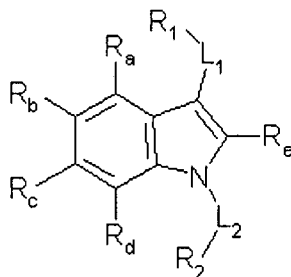
Como antecedente adicional, las siguientes referencias describen estructuras de indol o indolina y su uso terapéutico.

Merce et al. en el documento WO 2005/013976 describen derivados de indol-6 sulfonamida de la siguiente fórmula sustituidos como se describe aquí:



los cuales son declarados por ser empleados como moduladores de 5-HT-6.

Hsieh et al. en el documento US 6,933,316 describe compuestos indol de la fórmula siguiente y sustituidos como se describe aquí:



5

los cuales son declarados por exhibir actividades anti-cancerígenos y función dirigiendo polimerización de microtúbulo/despolimerización.

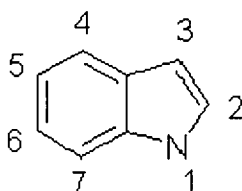
Las referencias anteriores ya sea no describen
10 tratamiento eficaz de crecimiento de tejido anormal o
compuestos empleados como ligandos del receptor de
progesterona. Además, los compuestos descritos exhiben una o
más características indeseables que incluyen, baja
biodisponibilidad, baja afinidad de enlaza de progesterona,
15 enlace no específico a receptores de hormona en general, es
decir, ausencia del enlace específico del receptor de
progesterona (PR), y ninguno o bajo tratamiento eficaz de
tumores, en general, y más específicamente ninguno o bajo
tratamiento eficaz de miomas, leiomiomas y endometriosis.
20 Consecuentemente, permanece una necesidad significativa para
compuestos efectivos y métodos de tratamiento para tumores,
trastornos ginecológicos y secuelas relacionadas. La presente
invención dirige estas necesidades.

25

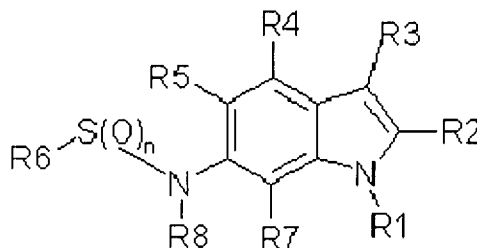
Cpl

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

A menos que se especifique lo contrario, el siguiente sistema de numeración para el núcleo indol ilustrado abajo, será usado en la presente solicitud:



La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



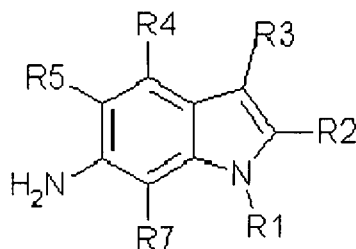
(I)

en donde n es 1 o 2 y R1-R8 son descritos aquí. Para aplicaciones seleccionadas, compuestos preferidos de la presente invención son moduladores del receptor de progesterona selectivos (SPRMs).

En otra forma, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la Fórmula I como se define anteriormente, y uno o más de los siguientes: un portador, un

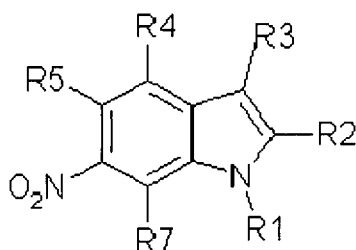
diluyente, y un excipiente.

La presente invención también proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula I anterior. En una forma, el método incluye combinar un compuesto de Fórmula II



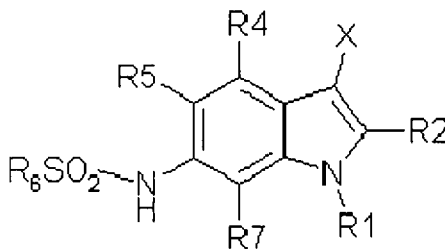
(II)

10 con una base y R_6SO_2Cl . Este método puede también incluir reducir el grupo nitro en un compuesto de Fórmula IIA abajo con la amina.



IIA

En otra forma, el método incluye reemplazar el
20 halógeno (X) en la posición 3 indol en la Fórmula III abajo.



III

con un grupo arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o arilo bicíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo bicíclico. Este método puede además, incluir reemplazar primero el halógeno con un grupo saliente más reactivo tal como el grupo dioxoborolano
5 formado de bis(pinacolato)diboro, por ejemplo.

En otra forma, la presente invención proporciona un método para modular la actividad del receptor de progesterona y/o tratar enfermedades mediadas por la modulación de la actividad del receptor de progesterona en un mamífero que
10 incluye, no humano y humano (más específicamente hembras). El método comprende administrar una composición terapéuticamente efectiva que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de
15 diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, a un paciente. En una modalidad preferida, el método comprende administrar un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, que
20 exhibe un alto grado de selectividad de enlace del receptor de progesterona (PR). En una modalidad más preferida, los compuestos administrados exhiben una selectividad de enlace al receptor de progesterona mayor de o igual a, aproximadamente 5 veces aquella para el receptor andrógeno
25 (AR), receptor glucocorticoide (GR), y receptor

mineralcorticoide (MR), como se determina comparando los valores IC_{50} individuales o los valores K_i a partir de los ensayos de enlace respectivos. En otra modalidad preferida, el método comprende administrar un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, capaz de, o seleccionados para provocar un efecto agonista PR, un efecto antagonista PR, un efecto agonista PR parcial, o un efecto antagonista PR parcial o una mezcla de estos efectos.

En aún otra forma, la presente invención proporciona un método para tratar o aliviar los efectos de uno o más de: tumores; neoplasmas; miomas (miomata); leiomiomas (fibroides uterinos); endometriosis (adenomiosis); adhesiones peritoneales post-operativas; hiperplasia endometrial; síndrome de ovario poliquístico; carcinomas y adenocarcinomas de útero, ovario, mama, colon y próstata; infertilidad; control de fertilidad; función sexual femenina; otros síndromes menstruales o ginecológicos, tales como, sangrado disfuncional o anormal, amenorrea, menorragia, hipermenorrea, y dismenorrea; o secuelas patológicas debido a los trastornos/síndromes anteriores en un mamífero que incluyen, no humano y humano (más específicamente, hembra).

En aún otra forma, la presente invención proporciona un método para tratar endometriosis o síntomas y

uf

secuelas patológicas debido a endometriosis.

En otra forma, la presente invención proporciona un método para tratar o aliviar los efectos de trastornos menstruales o ginecológicos en un mamífero, administrando una
5 dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptables a dicho mamífero.

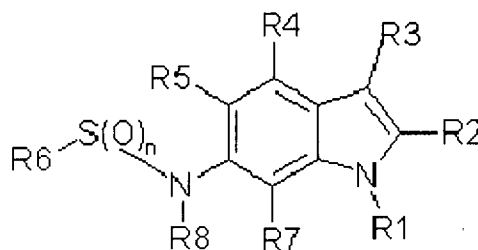
En todavía aún otra forma, la presente invención
10 proporciona el uso de un compuesto para la manufactura de un medicamento para tratar o aliviar los efectos de uno o más de: leiomiomas, endometriosis y sangrado disfuncional.

La presente invención también proporciona una terapia de combinación, administrada ya sea como un régimen
15 de tratamiento concurrente, secuencial o intermitente, que involucra un compuesto de Fórmula I y uno o más de moduladores del receptor de estrógeno selectivo (SERMs), estrógeno, agonista ER, antagonistas ER, moduladores del receptor andrógeno selectivo (SARMs), agonistas de hormona de
20 liberación de gonadotrofina (GnRH), progesterona (P_4), progestinas y otros agonistas y moduladores de PR.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una forma, la presente invención proporciona
25 nuevos compuestos de Fórmula I

ad



(I)

en donde

n es 1 o 2;

R1 se selecciona de: alquilo C₁-C₈, alquenilo

- 10 C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₁-C₆, alquildicicloalquilo C₁-C₆, alquilheterociclilo C₁-C₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆-O-R₉, alquilo C₀-C₆ C(S)R₉, alquilo C₀-C₆ CO₂R₉, -SO_nR₁₁, en donde cada uno de los cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo listados ya sea individualmente o en combinación con una porción alquilo, son opcionalmente sustituidos, desde uno a tres grupos
- 20 individualmente seleccionados de: halo, -CN, -OH, oxo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₅, alquilo C₀-C₃ NO₂, -O alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alquilo C₀-C₃ NR₁₂R₁₃, alquilo C₀-C₃ C(O)R₁₂, alquilo C₀-C₃ C(O)OR₁₂, C(O)NR₁₂R₁₃, C(S)NR₁₂R₁₃, CH₂OR₁₂, -SR₁₂, S(O)_nR₁₂, -S(O)_nNR₁₂R₁₃, -N(R₉)C(O)NR₁₂R₁₃,
- 25

-N(R12)C(O)OR13, -N(R12)S(O)_nR13, -N(R12)S(O)_nNR12R13,
-C=N-OR10, y -ciclo CN₄R9; siempre que arilo y heteroarilo no
sean individualmente di- o tri-sustituídos con sustituyentes
alcoxi;

5 R2 se selecciona de H, halo, -CN, alquilo C₁-C₆,
haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄,
alquino C₂-C₄;

R3 se selecciona de un arilo opcionalmente
sustituído, un heteroarilo opcionalmente sustituído, o un
10 heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituído; en donde el
arilo sustituído, heteroarilo sustituído y heteroarilo
bicíclico son sustituídos con uno a tres grupos
individualmente seleccionados de: halo, -CN, -OH, oxo,
alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₁-C₃,
15 alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₆, alquilo C₀-C₃ NO₂, -O
alquilo C₁-C₃, -O haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃,
alquilo C₀-C₃ NR12R13, alquilo C₀-C₃ C(O)R12, alquilo C₀-C₃
C(O)OR12, -C(O)NR12R13, -C(S)NR12R13, -CH₂OR12, -SR12,
-S(O)_nR12, -S(O)_nNR12R13, -N(R9)C(O)NR12R13,
20 -N(R12)C(O)OR13, -N(R12)S(O)_nR13, -N(R12)S(O)_nNR12R13, -C=N-
OR10 y -ciclo CN₄R9;

R4, R5, y R7 son cada uno seleccionados
independientemente de: H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆,
haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -O alquilo
25 C₁-C₄, -O haloalquilo C₁-C₄;

101

R6 se selecciona de: C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo, alquilheterociclilo C₁-C₃, fenilo, alquilheteroarilo C₁-C₃, alquilo C₀-C₃ NR₉R₁₀,
5 y -N(H)C(O)R₉, en donde cada uno de cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo listados ya sea singularmente o en combinación con una porción alquilo, son opcionalmente sustituidos de uno a tres grupos individualmente seleccionados de halo, -CN, -OH, oxo,
10 alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, C₁-C₃ cianoalquilo, alquenilo C₂-C₅, alquilo C₀-C₃ NO₂, -O alquilo C₁-C₃, e hidroxialquilo C₁-C₃;

R8 se selecciona de: H, alquilo C₁-C₄;

R9 es individualmente seleccionado de: H, alquilo
15 C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilheterociclilo C₀-C₆, alquilocicloalquilo C₁-C₆; alquilarilo C₁-C₆, C₀-C₆ alquilheteroarilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈;

R10 se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, y
20 cicloalquilo C₃-C₈;

R11 se selecciona de: alquilo C₁-C₆, -NR₉R₉, alquilocicloalquilo C₀-C₆, arilo, heteroarilo, en donde los grupos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos individualmente seleccionados de halo, -CN, y -O
25 alquilo C₁-C₃;

102

R12 y R13 son seleccionados individualmente de: H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilocicloalquilo C₁-C₆; alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₀-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y cicloalquilo C₃-C₈;

5 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una forma, grupos más preferidos para R1 incluyen: alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₁-C₆, arilo, alquilarilo C₁-C₆, heteroarilo, alquil
10 heteroarilo C₁-C₆, alquilheterociclilo C₁-C₆, -SO_nR11, y alquilo C₁-C₆ -S-R9, en donde cada uno del cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, listados ya sea singularmente o en combinación con una porción alquilo, es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos individualmente
15 seleccionados de halo, -CN, OH, -NO₂, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, e hidroxialquilo C₁-C₃.

En otra forma, grupo R1 preferidos incluyen: heterociclilo, alquilheterociclilo C₁-C₆, arilo, alquilarilo C₁-C₆, heteroarilo, y alquilheteroarilo C₁-C₆, en donde cada
20 uno es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos individualmente seleccionados de halo, -CN, -OH, -NO₂, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, e hidroxialquilo C₁-C₃.

Grupos más preferidos para R3 incluyen: benzo[1,3]dioxol, benzofuranilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzotiofenilo, cromen-2-onilo, 2,3-dihidro-

25

(03)

benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onilo, 1,3,-dihidro-indol-2-onilo, furanilo, indan-1-onilo, indazolilo, isobenzofuran-1-onilo, isoxazolilo, 5 naftalenilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, tiofenilo, tiazolilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados individualmente de: halo, -CN, -OH, 10 -NO₂, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, - O alquilo C₁-C₃, -C(S)NR₉R₉, -C=N-OH, -C=N-OR₁₁, y C(O)R₁₁.

Grupos R₆ más preferidos incluyen: alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilheterociclilo C₁-C₆, cicloalquilo 15 C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, heterociclilo, y alquiloC₀-C₆ NR₉R₁₀. Todavía más, grupos R₆ incluyen alquilo C₁-C₆, alquilocicloalquilo C₁-C₆, y heterociclilo.

La presente invención también contempla dentro de 20 su campo, el tratamiento y alivio de condiciones no malignas tales como miomas, leiomiomas (fibroides uterinas), endometriosis (adenomiosis), adhesiones peritoneales post-operativas e hiperplasia endometrial o secuelas patológicas debido a las condiciones anteriores.

25 La presente invención también incluye el

104

tratamiento y/o alivio de infertilidad; control de fertilidad; disfunción sexual; y trastornos o síndromes menstruales o ginecológicos; tales como, sangrado anormal o disfuncional, amenorrea, menorragia, hipermenorrea, y
5 dismenorrea o secuelas patológicas debido a las enfermedades, tratamientos y/o síndromes anteriores.

La presente invención también incluye el tratamiento y/o alivio de condiciones malignas tales como, carcinomas y adenocarcinomas del útero, ovario, mama, colon y
10 próstata o secuelas patológicas debido a las enfermedades, tratamientos y/o síndromes anteriores.

El término "modulación", podría incluir pero no se limita a, regulación ascendente, regulación descendente, inhibición, agonismo, antagonismo del receptor como sea
15 apropiado para lograr la expresión del gen y las secuelas biológicas resultantes de tales intervenciones.

La frase "enfermedades relacionadas con la modulación del receptor" o "enfermedades mediadas por la actividad del receptor", se refieren a cualquier trastorno
20 fisiológico de cualquier origen, respuesta a administración de un modulador de receptor ya sea como un agonista, antagonista, agonista parcial o antagonista parcial, y mezclas de los mismos.

En las estructuras ilustradas aquí, lo siguiente
25 indica el átomo o punto de unión del grupo ilustrado a la

105

porción restante de la molécula:



Los términos químicos generales usados en la descripción de compuestos descritos en este documento, portan sus significados usuales. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" o "alquilo (C₁-C₆)" o "alquilo C₁-C₆" se refiere a una cadena alifática recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. A menos que se declare de otro modo, el término "alquilo" significa alquilo C₁-C₆. A menos que se denote específicamente lo contrario, el átomo de carbono de grupos alquilo, está unido al resto de la molécula de referencia. Cuando se usa en conjunto con un sustituyente, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilenno enlazante al sustituyente al resto de la molécula de referencia. El término "alquilo C₀-C₆", implica un grupo alquilo como se indica anteriormente, sin embargo, cuando el término C₀ aplica, el grupo alquilo no está presente. En esta modalidad, los grupos restantes unidos directamente al resto de la molécula referenciada sin la intermediación del grupo alquilenno, enlazante.

Los términos alquenilo y alquinilo, por ejemplo, un grupo alquenilo C₂-C₆ (o un grupo alquinilo C₂-C₆), como se usa aquí, significa que los grupos respectivos pueden incluir 1, 2 o 3 enlaces dobles (o enlaces triples). Si más de un enlace doble o triple está presente en el grupo, los enlaces

vob

dobles o triples pueden ser conjugados o no conjugados.

La invención también contempla que los términos "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", y términos similares también abarcan la porción alquilo o alquenilo especificada o similar, las cuales pueden ser quiral, regio o estereoisomérica. Tales porciones quirales o regio o estereoisoméricas como sustituyentes, también están incluidas dentro del campo de la presente invención.

El término "cicloalquilo" como se usa aquí se refiere a una porción C₃-C₈ cíclica que tiene solamente átomos de carbono como elementos del anillo y que cada elemento del anillo del átomo de carbono incluye un número apropiado de átomos de hidrógeno, o es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe aquí. Se entenderá que el término también contempla que el anillo puede incluir uno o más enlaces doble carbono-carbono.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", se refiere a un anillo bicíclico mono o fusionado de 5-10 elementos, el cual puede ser saturado o parcialmente insaturado, y puede contener 1-5 heteroátomos. El término "heteroátomo" como se usa aquí, significa un átomo seleccionado de N, S u O. Los anillos heterociclo, heterociclilo, o heterocíclico como se usan aquí, significan un átomo seleccionado de N, S u O. Los anillos heterociclo, heterociclilo, o heterocíclico, pueden ser opcionalmente

12X

sustituídos en los átomos de carbono, nitrógeno o azufre del anillo, a menos que se especifique de otro modo con uno o más de los sustituyentes listados abajo. El anillo heterocíclico está unido al compuesto o subestructura referenciada. En una forma, los anillos mono heterocíclicos son preferidos. En otra forma, los grupos heterocíclicos preferidos incluyen, benzotiofeno, dioxarano, hexametilenimino, indolilo, isoquinolilo, morfolino, piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, quinolilo, tetrazolilo, y tiomorfolino. Como un corolario, el término "alquilheterocíclico", o "alquilheterociclo", se entiende significa que el grupo alquilo está unido al heterociclo y el punto de unión al resto de la molécula referenciada o subestructura es el grupo alquilo (o grupo alquilenos).

El término "haloalquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo (como se nota anteriormente), sustituido con uno o más halo átomos seleccionados de F, Br, Cl y I. En formas seleccionadas de la presente invención, difluoroalquilos por ejemplo, grupos difluorometilo, $-\text{CHF}_2$, son preferidos.

El término "hidroxialquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo en donde un átomo de carbono del grupo alquilo está unido a la molécula referenciada o porción de la misma.

El término "alcoxi" o " $-\text{O}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " como se usa

108

aquí, se refiere a un grupo alquilo unido a la molécula referenciada o porción de la misma vía un átomo de oxígeno.

El término "arilo" o "arilo opcionalmente sustituido", se refiere a una porción aromática cíclica.

5 Porciones arilo ilustrativas incluyen, anillos monocíclicos o bicíclicos fusionados, tales como pero no limitados a: fenilo, naftileno, fenantreno, antraceno, y similares. Cuando se sustituye, la porción arilo puede ser sustituida con uno o más sustituyentes listados abajo.

10 El término "fenilo" o "fenilo opcionalmente sustituido", se refiere a una porción aromática que tiene 6 carbonos en el anillo con un número apropiado de átomos de hidrógeno. Una porción de fenilo opcionalmente sustituido, puede tener uno o más sustituyentes como se lista abajo,
15 unidos a los carbonos del anillo.

El término alquilarilo se refiere a una porción alquilo sustituida por un grupo arilo (como se describe anteriormente). Por ejemplo, alquilarilo C₁-C₆ indica que un grupo arilo está unido a una porción alquilo C₁-C₆ (o grupo alquilenos) y que el alquilarilo C₁-C₆ resultante, está unido
20 al resto de la molécula referenciada vía la porción alquilo (o grupo alquilenos). El bencilo es una porción alquilarilo preferida.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático", se
25 refiere a anillos de 5 o 10 elementos sustituidos o

104

insustituídos que es/son considerados por exhibir carácter aromático y tienen desde 1 a 4 heteroátomos como elementos del anillo. Anillos heteroarilo o heteroaromáticos como se usa aquí, incluyen anillos monocíclicos o bicíclicos fusionados. Como se usa en la presente invención, para anillos heteroarilos o heteroaromáticos bicíclicos fusionados, ambos anillos no tienen que ser aromáticos. Por ejemplo, los anillos bicíclicos benzofusionados están incluidos dentro de los términos anillos heteroarilo y heteroaromático. A menos que se especifique lo contrario, el anillo aromático está directamente unido al compuesto o estructura indol referenciada. Ejemplos de heteroátomos incluyen: O, S y N. Ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen pero no se limitan a: benzodioxolilo, benzimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, furilo, imidazolilo, imidazolidinona, imidazolonoilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolilo, isotiazolilo, isobenzofuranilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, quinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, 1,23-tetrazolilo, 1,2,4-triazolilo, triazolilo, tienilo e isómeros de los mismos. A menos que se especifique lo contrario, la porción heteroarilo o heteroaromática, que

10

incluye los heteroátomos puede ser sustituida con uno o más de los sustituyentes listados abajo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, el término "opcionalmente sustituido" o "sustituido", cuando se usa con los grupos tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y/o heterociclilo, está propuesto para referirse a los grupos si son usados individualmente o en conjunto con otro grupo o porción y significa que el grupo es sustituido con uno o más sustituyentes listados aquí-típicamente, pero no exclusivamente reemplazando uno o más hidrógenos. Los sustituyentes incluyen: halo, -CN, -OH, oxo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₅, alquilo C₀-C₃ NO₂, -O alquilo C₁-C₃ (o alcoxialquilo C₁-C₃), hidroxialquilo C₁-C₃, alquilo C₀-C₃ NR₁₂R₁₃, alquilo C₀-C₃ C(O)R₁₂, C(O)NR₁₂R₁₃, -C(S)NR₁₂R₁₃, -CH₂OR₁₂, -SR₁₂, -S(O)_nR₁₂, -S(O)_nNR₁₂R₁₃, -N(R₉)C(O)NR₁₂R₁₃, -N(R₁₂)C(O)OR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nNR₁₂R₁₃, -C=N-OR₁₂, -ciclo CN₄R₁₂ (tetrazol opcionalmente sustituido), en donde n = 1 o 2 y en donde R₁₂, y R₁₃ son seleccionados individualmente de: H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil cicloalquilo C₁-C₆; alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₀-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y cicloalquilo C₃-C₈. Sustituyentes preferidos son seleccionados del grupo que consiste de: F, Cl, -CN, -NO₂, CH₃, alquilo C₁-C₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CN, alquenilo C₂-C₄, -

111

C(O)R₁₂, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)H, -CH₂OR₁₂,
-OR₁₂, -SR₁₂, -NR₁₂R₁₃, y -C=N-OR₁₂.

El término "profármaco" describe derivados de los compuestos de la invención que tiene grupos químicamente o
5 metabólicamente desdoblables y llegan a ser por solvólisis o bajo condiciones fisiológicas, los compuestos de la invención los cuales son farmacéuticamente activos in vivo. Derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad en tanto sus formas derivadas de ácido como base, pero la forma
10 derivada de ácido a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido, o liberación retardada en un organismo mamífero (véase Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido tales como, ésteres preparados
15 por reacción del compuesto ácido precursor con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto de ácido precursor con una amina adecuada. Ésteres alifáticos simples (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo), o ésteres aromáticos
20 derivados de grupos ácidos pendientes en los compuestos de esta invención, son profármacos preferidos. Otros ésteres preferidos incluyen morfolinoetiloxi, dietilglicolamida y dietilaminocarbonilmetoxi. En algunos casos, es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como
25 (aciloxi)alquilésteres o ((alcoxicarbonil)oxi)alquilésteres.

112

Como se usa aquí, el término "grupo protector", se refiere a un grupo empleado para enmascarar los sitios reactivos en una molécula para mejorar la reactividad de otro grupo o permitir la reacción en otro sitio deseado o sitios después de lo cual el grupo protector puede ser removido. Grupos protectores son usualmente usados para proteger o enmascarar grupos que incluyen pero no se limitan a -OH, -NH y -COOH. Grupos protectores adecuados se conocen por una habilidad en la técnica y se describen en, Organic Synthesis, 3rd edition, Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley and Sons, New York, 1999.

Como se usa aquí, el término "solvato", se refiere a un cristal (o cristales) de un compuesto de la invención, formado para incluir una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto de Fórmula I y una molécula solvente. Los solventes de solvatación típicos incluyen por ejemplo, agua, metanol, éter, etanol, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y dimetilformamida. Cuando el solvente es agua, el término hidrato para una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto y agua (o semi-hidrato por la mitad de la cantidad estequiométrica de agua), puede ser opcionalmente usado.

En aquellos casos en donde un compuesto de la invención posee grupos funcionales básicos o acídicos, varias sales pueden ser formadas, las cuales son más solubles en

agua y/o más fisiológicamente adecuadas que el compuesto precursor. Las sales son convenientemente preparadas por métodos conocidos en la técnica por ejemplo, tratando un compuesto ácido con una base o exponiendo el compuesto

5 ácido a una resina de intercambio iónico. Incluidas dentro de la definición de sales farmacéuticamente aceptables, están las sales de adición de ácido o base orgánica e inorgánica, relativamente no tóxicas, de compuestos de la presente invención (véase por ejemplo, sales descritas en S. M. Berge,

10 et al., "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977) y "A Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use", Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002, las cuales se incorporan aquí). Las sales de adición de base comunes incluyen, por

15 ejemplo, sales formadas de: arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, dietilamina, etilendiamina, meglumina, lisina, magnesio, piperazina, calcio, potasio, sodio, trometamina y zinc, así como también sales de amonio, amonio cuaternario y cationes amina, derivadas de bases nitrogenosas de suficiente

20 basicidad para formar sales con los compuestos de la invención. Sin embargo, los grupos básicos de los compuestos de la invención, pueden hacerse reaccionar con ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales. Las sales de adición de ácido comunes incluyen, por ejemplo: acetato,

25 adipato, bencensulfonato, benzoato, citrato, etansulfonato,

114

fumarato, D-gluconato, bromuro, cloruro, lactato, lactobionato, maleato, ácido metansulfónico, naftalen-2-sulfónico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluensulfónico.

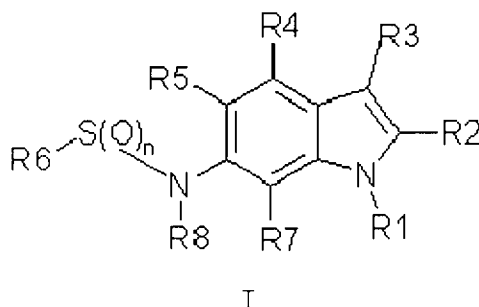
5 Un compuesto como se ilustra por la Fórmula I, puede ocurrir como cualquiera de sus isómeros estereoquímicos, isómeros posicionales o regio-isómeros, todos los cuales están dentro del campo de la presente invención de la invención. Ciertos compuestos de la invención
10 pueden poseer uno o más centros quirales, y de este modo, pueden existir en formas ópticamente activas. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo. Los isómeros R y S y mezclas de los mismos, que incluyen mezclas racémicas,
15 así como también mezclas de enantiómeros o isómeros cis y trans, están contempladas por esta invención. Del mismo modo, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno, alqueno, oximas y oxima O-alquilada, existe la posibilidad de formas isoméricas cis y trans de los
20 compuestos. Todos los isómeros, así como también las mezclas de los mismos, están propuestos para estar incluidas en la invención. Si se desea un estereoisómero particular, puede ser preparado por métodos bien conocidos en el arte usando reacciones estereo-específicas con materiales de partida que
25 contienen los centros asimétricos y son ya resueltos.

113

Estereoisómeros alternativamente deseados, pueden ser preparados por métodos que conducen a mezclas de los estereoisómeros y subsecuente resolución por métodos conocidos. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede hacer reaccionar con un enantiómero único de algún otro compuesto, es decir, un agente de resolución quiral.

Se hará referencia ahora a compuestos preferidos de la invención, los cuales son ilustrados por la Fórmula I

10



en donde

15

n es 1 o 2 y R1-R8 son como se describe en este documento, y sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I.

20

Los compuestos de la presente invención que son específicamente ejemplificados y/o descritos aquí, son nombrados y numerados usando el "AUTONOM" para ISIS/Draw versión 2.5 SP1 o CHEMDRAW ULTRA AUTONOM versiones 7.0.1. Compuestos preferidos de la invención son listados en las siguientes Tablas incluidas aquí, y pueden también incluir, sales, solvatos, enantiómeros, racematos, diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

25

116

Los isómeros geométricos asociados con los enlaces dobles y los isómeros ópticos asociados con átomos de carbono asimétricos de compuestos de Fórmula I, también están contemplados para estar dentro del campo de la invención actual como se usa para el tratamiento de enfermedades relacionadas con modulación del receptor PR.

Síntesis General de Intermediarios Indol para Uso en la Presente Invención

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados como se ejemplifica en los siguientes Esquemas de Reacción, Ejemplos y procedimientos generales. Sin embargo, la siguiente discusión no está propuesta para limitar el campo de la presente invención en cualquier forma, debido a que un experto en la técnica es capaz de extrapolar sin experimentación indebida, de los Esquemas de Reacción y ejemplos aquí, a otros compuestos específicos dentro del campo de la invención. Muchos de los materiales de partida y reactivos, pueden ser fácilmente obtenidos de proveedores comerciales o son fácilmente disponibles por uno de habilidad ordinaria en la técnica. Otros reactivos necesarios y materiales de partida se pueden hacer por procedimientos los cuales son seleccionados de técnicas estándares de química orgánica y heterocíclica, técnicas las cuales son análogas a la síntesis de reactivos similares conocidos o materiales de

117

partida, y los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos siguientes, que incluyen cualquiera de los procedimientos nuevos. Las designaciones R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, etc., usadas dentro de la sección inmediatamente
5 precedente, son para propósitos de ilustrar los varios métodos de sintetizar compuestos de la invención y/o ilustrar la variabilidad de sustituyentes en la posición pendiente y no son necesariamente sinónimos en campo o significado con grupos similares usados en la estructura genérica para
10 compuestos de Fórmula I. Sin embargo, grupos en compuestos finales de los esquemas de reacción que ocupan posiciones similares, son co-extensivos en campo y significado comparado con grupos que ocupan posiciones similares, como se define para la estructura genérica de compuestos de Fórmula I.
15 Ejemplos específicos de cada uno de los Métodos listados en los Esquemas de Reacción 1-5, se describen. Se entenderá que las condiciones, es decir, temperatura específica (intervalos), solventes, tiempos de reacción y similares, pueden ser modificados por aquellos expertos en la técnica
20 para proporcionar todos los compuestos específicos como se describe aquí. Consecuentemente, los métodos y ejemplos proporcionan procedimientos generales que pueden ser usados para preparar compuestos de la presente invención.

Los siguientes términos y abreviaturas son usados
25 como se define aquí.

118

	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	DEAD	azodicarboxilato dietílico
	DIAD	diisopropil azodicarboxilato
	DPDB	(difenilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo
5	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMAP	N',N'-dimetilaminopiridina
	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio
	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$	cloruro de paladio bis(difenilfosfino
10	ferroceno)	
	EtOAc	acetato de etilo
	Et_2O	éter dietílico
	Resina FC-1032	poliestireno - $(\text{PPh}_2)\text{Pd}[\text{P}(\text{t-Bu})_3]\text{Cl}_2$ anclado, un catalizador de Pd de Johnson Mathey Catalysis and Chrrial
15	Technologies	
	H RMN	significa que la H RMN observada es consistente con la estructura ilustrada
	HMDS	hexametildisilazano
	KOAc	acetato de potasio
20	EMBR	espectro de masa de baja resolución
	LiHMDS	hexametildisilazida de lito
	NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
	NBS	N-bromosuccinamida
	TA	temperatura ambiente
25	THF	tetrahidrofurano

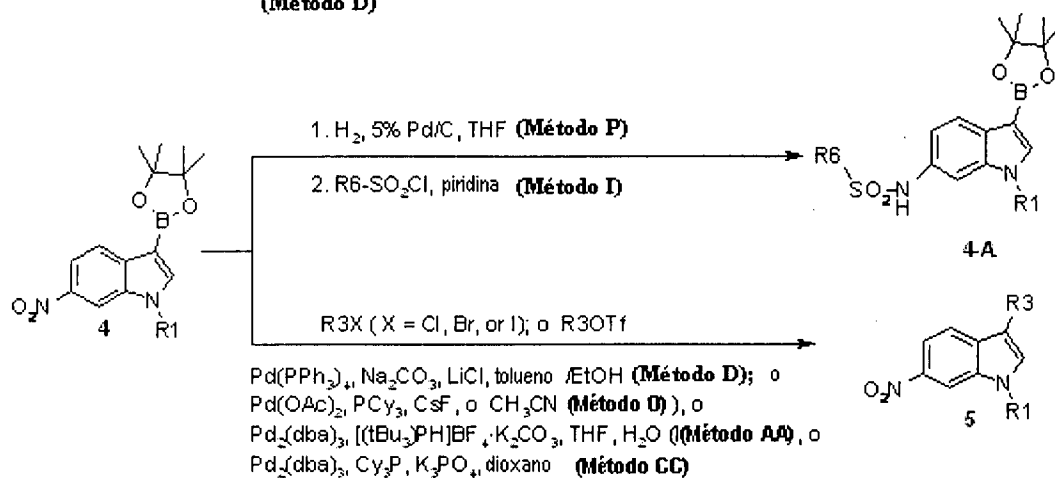
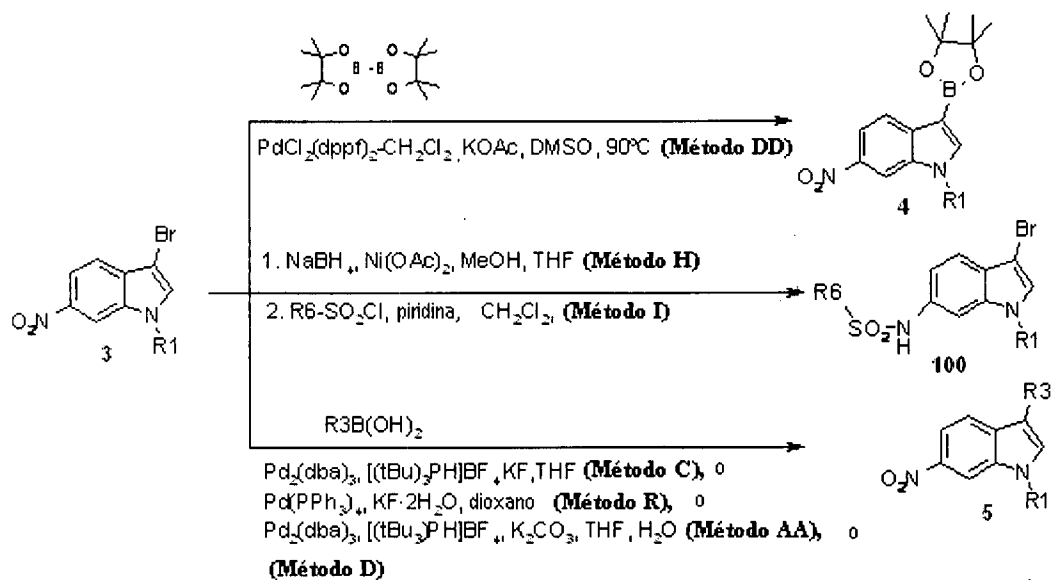
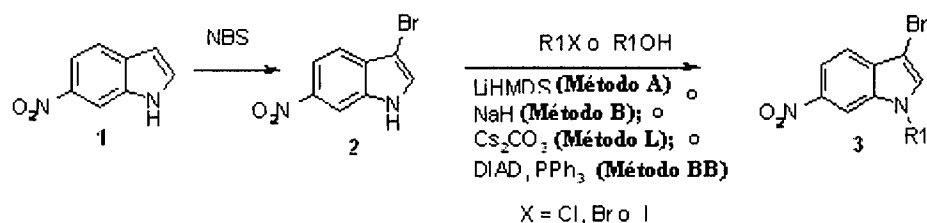
119

TBAF fluoruro de tetrabutylamonio
PCy₃ triciclohexil fosfina
Ts tosilato (p-toluensulfonilo)
TsCl cloruro de p-toluensulfonilo

5 X como se usa aquí, se refiere a haluros, es decir,
I, Br, Cl, o F.

El Esquema de Reacción I abajo, ilustra estrategias
sintéticas generales para preparar ciertos intermediarios
indol, los cuales pueden ser usados a la síntesis de
10 compuestos 6 sulfonamida de conformidad con la presente
invención. Ejemplos de preparaciones de compuestos
específicos se proporcionan abajo, tanto en los ejemplos
escritos como en las Tablas. Los "Métodos" listados en texto
en negrita usados (además con los reactivos) en los Esquemas
15 de Reacción, son descritos en más detalle en los ejemplos
escritos. Los procedimientos descritos para estos "Métodos";
pueden ser usados como procedimientos generales para preparar
los compuestos ejemplificados aquí.

Esquema de Reacción I



121

3-bromo-6-nitro-1H-indol (2)

Se agregó *N*-bromosuccinamida (NBS) a 6-nitroindol **1** (22.72 g, 140.12 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (600 mL) y se permitió a la mezcla resultante agitar por 18 horas. Se
5 apagó la mezcla de reacción con solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio (600 mL), se diluyó con acetato de etilo (EtOAc) (600 mL), y las capas se separaron. Secuencialmente, se lavó la capa orgánica con bisulfato de sodio acuoso saturado (100 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100
10 mL), agua (100 mL), y salmuera (100 mL). Se secó la capa orgánica resultante sobre Na₂SO₄ y se filtró. Lo filtrado se concentró para dar un sólido amarillo. El sólido se recrystalizó de diclorometano y hexano para dar 29.21 g del compuesto del título (86 %). EMBR (API ES+) = 263.0
15 (M+Na).

3-bromo-1-metil-6-nitro-1H-indol (3, R1 = Me)

Método A. Se agregó 1M hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (31.2 mL, 31.17 mmol) y yoduro de metilo
20 (2.6 mL, 41.56 mmol) a una solución de 3-bromo-6-nitro-1H-indol **2** (5.01 g, 20.78 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se permitió agitar por 5 hr. Se apagó con cloruro de amonio acuoso saturado (100mL), se diluyó con acetato de
25 etilo (200 mL), y las capas se separaron. Secuencialmente,

122

se lavó la capa orgánica con 10% cloruro de litio acuoso (75 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 mL), agua (75 mL x2), y salmuera (75 mL). Se secó la capa orgánica resultante sobre Na_2SO_4 y se filtró. Lo filtrado se concentró para proporcionar un residuo. Se adsorbió el residuo con el producto crudo sobre gel de sílice. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano en hexano (5-50 v/v %) para dar 4.13 g del compuesto del título (78 %). EMBR (API ES+) = 255.0 (M+H).

3-bromo-1-isopropil-6-nitro-1H-indol (3', R1 = i-Pr)

Se siguió el procedimiento anterior (**Método A**), para 3-bromo-1-metil-6-nitro-1H-indol, **3**, con las siguientes modificaciones: Se usó yoduro de isopropilo en lugar de yoduro de metilo y se permitió a la mezcla de reacción agitar a temperatura ambiente por 18 horas. Posteriormente se agregó 1M hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (15.5 mL, 15.5 mmol) y yoduro de isopropilo (2.1 mL, 20.74 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 40 °C y se permitió agitar por 6 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y el producto se purificó como anteriormente para dar 4.37 g del compuesto del título (74 %). EMBR (API ES+) = 285.0 (M+H).

123

3-bromo-1-isobutil-6-nitro-1H-indol (3", R1 = i-Bu)

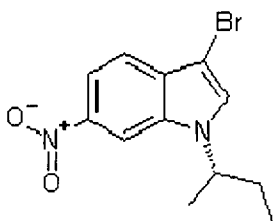
Método B. Se agregó NaH (1.2 eq) a una solución de 3-bromo-6-nitroindol **2** (15 g, 62 mmol) en 250 mL DMF. Se permitió a la mezcla de reacción agitar por 1 hr y después se
5 agregó yoduro de isobutilo (17.2 mL, 149 mmol, 2.4 eq). Se permitió a esta solución agitar a temperatura ambiente. Cuando el color rojo asociado con el anión cambió a marrón, se agregó más NaH y yoduro de isobutilo hasta que la mayoría del material de partida se consume. Se agregó 600 mL de 5 M
10 NaOH y se extrajo 2x200 mL de éter (Et₂O). Esto proporciona una solución de tres capas con el producto en la capa Et₂O y el material de partida en la capa DMF/acuosa, media. Se combinaron los extractos de Et₂O y se lavaron con 5 M NaOH, agua (2x) y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre
15 Na₂SO₄ se filtraron, y concentraron. Se recrystalizó de CH₂Cl₂/hexanos para proporcionar 15.73 g, 52.9 mmol, 85% del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.35 (s, 1H), 3.96 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 2.18 (m, 1H),
20 0.93 (d, 6H, J = 6.6 Hz).

Alternativamente, el sustituyente R1 puede ser unido a la posición N1 de indol usando el **Método L** descrito abajo para 4-[1-(3-Metil-butil)-6-nitro-1H-indol-3-il]-
25 benzonitrilo (11, R1= i-Pr).

m

Los siguientes dos métodos ilustran aún procedimientos sintéticos alternativos para proporcionar el intermediario indol 3.

5 **3-Bromo-1-[(S)-sec-butil]-6-nitro-1H-indol (3' ", R1 = (S)-sec-Bu)**



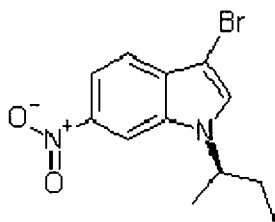
10

Método BB. Se agregó trifenilfosfina (19.04 g, 72.60 mmoles) y (R)-2-butanol (6.14 mL, 66.38 mmoles) a una solución de diclorometano (400 mL) que contiene 3-bromo-6-nitro-1H-indol (10.00 g, 41.49 mmoles). Se enfrió esta
15 mezcla a 0 °C, y mientras se agita se agrega diisopropil azodicarboxilato (13.98 mL, 70.53 mmoles) como una solución en diclorometano (50 mL) durante un periodo de 45 min. Después que la adición se completa se remueve el baño de hielo y se permite a la reacción agitar por 3.5-4 hr a
20 temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se concentra en vacío y se purifica el aceite resultante vía cromatografía instantánea (gel de sílice, carga 30% CH₂Cl₂/Hexano; corrida 15%-35% CH₂Cl₂ gradiente en hexano). Para obtener 8.83 g (72%) de producto como un sólido
25 cristalino amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.34 (d, 1H, J = 2.0

125

Hz), 8.04 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (s, 1H), 4.47 (sextete, 1H, $J = 6.9$ Hz), 1.89 (quintete, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.53 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.84 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); EM (API ES+) m/e 297 ($M + 1$, ^{79}Br), 299 ($M + 1$, ^{81}Br).

3-Bromo-1-[(R)-sec-butyl]-6-nitro-1H-indol (3^{iv} , R1 = (R)-sec-Bu);



10

Método BB. Se agregó trifenilfosfina (20.64 g, 78.69 mmoles y (S)-2-butanol (6.11 mL, 66.52 mmoles) a una solución de diclorometano (400 mL) que contiene 3-Bromo-6-nitro-1H-indol (10.02 g, 41.57 mmoles). Se enfrió esta mezcla a 0 °C, y mientras se agita se agregó diisopropil azodicarboxilato (10.71 mL, 54.02 mmoles) como una solución en diclorometano (20 mL) durante un periodo de 15 min.

Después que la adición se completa, se remueve el baño de hielo y se permite a la reacción agitar por 3.5-4 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se concentra en vacío y después se purifica el aceite resultante vía cromatografía instantánea (gel de sílice, carga 30% H_2Cl_2 /Hexano; corrida 15%-35% CH_2Cl_2 gradiente en hexano) para

20

25

126

obtener 8.46 g (68%) de producto como un sólido cristalino amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.04 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (s, 1H), 4.47 (sextete, 1H, $J = 6.9$ Hz), 1.89 (quintete, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.53 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.84 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); EM (API ES+) m/e 297 ($M + 1$, ^{79}Br), 299 ($M + 1$, ^{81}Br).

1-Isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (4, R1 = i Pr)

10 **Método DD.** Se carga un matraz de 500 mL con acetato de potasio secado a vacío (37.50 g, 382.00 mmol), 3-bromo-1-isopropil-6-nitro-1H-indol, **3'** (32.40 g, 114.50 mmol), bis(pinacolato)diboro (40.71 g, 160.00 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12.75g, 15.64 mmol), y dimetilsulfóxido
15 anhidro (430 mL). Se calentó esta mezcla con un baño de aceite a 85°C y se permitió a la mezcla agitar durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción coloreada oscura a temperatura ambiente, se apagó con suficiente agua y se extrajo la mezcla acuosa resultante con diclorometano. Los
20 extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica resultante sobre sulfato de sodio, se filtró y lo filtrado se concentró en vacío. El aceite impuro resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice; carga 30% CH_2Cl_2 /Hexano; corrida 2.5% a 20% acetato de
25 etilo gradiente en hexanos). El material de esta columna

127

puede ser purificado nuevamente por cromatografía instantánea (gel de sílice, 30%-60% CH₂Cl₂ gradiente en hexano) para proporcionar el producto (22.7 g, 60%) como un sólido cristalino amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.32 (app. s, 1H),
5 8.03-8.04 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 1.56 (d, 6H, J = 6.7 Hz), 1.35 (br s, 12H); EM (API ES+) m/e 331 (M + 1).

10 **5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-piridin-2-carbonitrilo (5, R1= i-Pr, R3 = 2-cianopiridina)**

Este compuesto se preparó a partir de 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (**4**, R1= i-Pr) y 5-bromo-2-cianopiridina usando el **Método D** descrito posteriormente. EMBR (API ES+) = 307.0
15 (M+H).

Alternativamente, el grupo nitro puede ser convertido a la sulfonamida en el núcleo indol para proporcionar intermediarios que tienen las estructuras como el compuesto **100** en el Esquema de Reacción 1 anterior, usando
20 ya sea el **Método H** y **Método I** para 6-amino-1-isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol y N-[1-Isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (**6**, R1 = i-Pr, R3 = 3,4,5-trifluoro-fenil, R6 = Me), respectivamente, descrito posteriormente.

128

4-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo**(5, R1= i-Pr, R3 = 4-benzonitrilo)**

Método C. Se combinó 3-bromo-1-isopropil-6-nitro-1H-indol, **3'**, (350 mg, 1.24 mmol), tris-(dibencilidenacetona)di-paladio(0) (110 mg, 0.12 mmol), tetrafluoroborato de tri-t-butil fosfonio (70 mg, 0.24), ácido 4-cianofenilborónico (364 mg, 2.48 mmol), fluoruro de potasio (216 mg, 3.72 mmol) y tetrahidrofurano (6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de 50 mL. Se calentó la mezcla de reacción a 40 °C por 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se lavó la almohadilla de celite con acetato de etilo (200 mL). Después los filtrados se recolectaron y concentraron. Se purificó por precipitación o cristalización de acetato de etilo para dar 260.2 mg del compuesto del título (69 %). EMBR (API ES+) = 306.0 (M+H).

Método R. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol) a una suspensión de 3-bromo-1-isopropil-6-nitro-1H-indol (**3'**, R1 = i-Pr) (194.5 mg, 0.5 mmol), ácido arilborónico (0.75 mmol) y KF·2H₂O (141 mg, 1.5 mmol) en 5 mL de [1,4]dioxano bajo N₂. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se agitó a tal temperatura durante la noche. El solvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL),

después se lavó con agua (5 mL). La concentración de la capa orgánica y purificación usando cromatografía de columna dio los compuestos deseados (50-80%).

5 **2-Fluoro-4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo**

(9F)

A. Se disolvió 2-Fluoro-4-bromobenzonitrilo (200 g, 990 mmol, 1.00 eq.) y borato de triisopropilo (228 g, 1188 mmol, 1.2 eq.) en 700 mL de THF y 1400 mL de tolueno.

- 10 Se enfrió la mezcla con un baño de acetona/hielo seco a una temperatura interna de -75 °C. Se agregó lentamente n-BuLi (396 mL de una solución 2.5 M en hexanos) durante un periodo de 2 horas. Después que la adición se completa, ocurre una suspensión delgada, ligeramente roja. Se deja
- 15 agitar la solución a -74 °C por 15 minutos, se permitió a la solución calentar a -20 °C y después se apagó con 1500 mL de 2.5 M HCl. La solución se dejó calentar a TA. Las capas se separaron, se extrajo la capa acuosa con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se
- 20 filtraron y concentraron en vacío para proporcionar un sólido ligeramente marrón. El sólido se trituroó con hexano y transfirió a un embudo de vidrio sinterizado. Se enjuagó con hexano una vez más para obtener un filtrado amarillo pálido. Se agitó el sólido ligeramente marrón
- 25 con CH₂Cl₂ frío y se filtró. Se enjuagó con un volumen

30

pequeño de CH_2Cl_2 para proporcionar un sólido blancuzco y un filtrado marrón. El sólido se secó en un horno a vacío a 40°C y se secó para proporcionar 112g (679 mmol, 69%) de ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico como un sólido
5 blancuzco.

B. 4-(1-Bencensulfonil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2-fluoro-benzonitrilo de 1-bencensulfonil-3-bromo-6-nitro-1H-indol, **7**, y ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico usando el
10 Método AA: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $[(t\text{-Bu}_3)\text{PH}]\text{BF}_4$, K_2CO_3 , THF, H_2O . Se purificó por precipitación a partir de EtOAc/hexanos. Se removió el grupo protector bencensulfonilo usando TBAF y THF como se describe para 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (9) abajo. EMBR (API ES-) = 280.0 (M-1).

15

1-Isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-ilamina

Método P. Se agregó una solución de 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol, (**4**, $\text{R}_1 = i\text{-Pr}$) (14.48 g, 43.88 mmol) en etanol a una
20 suspensión de 5% paladio en carbono (1.44 g) y etanol en una botella de reacción Parr. Se colocaron los contenidos de la botella de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (60 psi) y se sacudió en un sacudidor Parr a temperatura ambiente por
25 18 hr. Después de 18 hr, se filtraron los contenidos del

21

recipiente de reacción a través de una almohadilla de Celite, y se concentró lo filtrado resultante en vacío. El material cristalino, ligeramente rosa, crudo, resultante (11.84 g, 90%) puede ser usado sin purificación adicional. ^1H RMN (DSMO- d_6) δ 7.39 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.41 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, 1.8 Hz), 4.73 (br s, 2H), 4.37 (septete, 1H, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.23 (br s, 12H); EM (API ES+) m/e 301 ($M + 1$).

10 **N-[1-Isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (4-A, R1= i Pr, R6 = Me) .;**

Método I. Se carga un matraz de fondo redondo con 1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-
15 1H-indol-6-ilamina (11.83 g, 39.43 mmol), diclorometano (400 mL) y piridina (6.40 mL, 78.87 mmol). Se enfrió la solución resultante a 0°C; mientras se agita lentamente, se agrega cloruro de metansulfonilo (12.20 mL, 157.73 mmol). Se permitió a la reacción agitar durante la noche y alcanzar la
20 temperatura ambiente. Se apagó la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa resultante con diclorometano. Se combinaron los extractos combinados y los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, se
25 secó sobre sulfato de sodio y concentró en vacío. Se

32

purificó el sólido resultante por cromatografía instantánea (gel de sílice; 65%-100% gradiente diclorometano en hexano después gradiente a 2.5% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar 12.0 g (80%) del producto como una espuma sólida ligeramente rosa. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.96 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 6.88 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 1.9 Hz), 6.38 (br s, 1H), 4.56 (septete, 1H, $J = 6.8$ Hz), 2.91 (s, 3H), 1.49 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.34 (s, 12H); EM (IS-) m/e 377 ($M - 1$).

10

1-isopropil-6-nitro-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol (5, R1= i-Pr, R3 = 3,4,5-trifluoro-fenil)

Método D. Se combinó 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (**4**, R1 = i-Pr) (328 mg, 0.98 mmol), cloruro de litio (125 mg, 2.94 mmol), 3,4,5-trifluorobromobenceno (240 μL , 1.96 mmol), tolueno (4 mL), etanol (4 mL) y 2M carbonato de sodio acuoso (1.7 mL, 3.43 mmol) en un matraz de 50 mL ajustado con un condensador a reflujo. Se colocó el matraz bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (58 mg, 0.05 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo por 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró la solución a través de una almohadilla de celite y se lavó la almohadilla con acetato de etilo (50 mL). Se lavaron los filtrados combinados con

133

bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL), agua (20 mL), salmuera (20 mL). Se secó la solución orgánica resultante sobre Na_2SO_4 y se filtró. Lo filtrado se concentró, y el residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano en hexano (2-50 v/v %) para dar 140.7 mg del compuesto del título (43 %). EMBR (API ES+) = 335.0 (M+H).

10 **4-(1-isopropil-6-nitro-1*H*-indol-3-il)-ftalonitrilo**
(5, R1 = i-Pr, R3 = ftalonitrilo)

Método O. Se colocó 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol **4** (107 mg, 0.324 mmol), 4-yodoftalonitrilo (246 mg, 0.968 mmol),
15 Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.049 mmol) y triciclohexilfosfina (22 mg, 0.078 mmol) a 50 mL bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó acetonitrilo (4 mL) y se burbujeó nitrógeno a través de la solución por 15 min. Se agregó fluoruro de cesio (446 mg, 2.936 mmol), se colocó el recipiente de reacción en un
20 baño de aceite que es pre-calentado a 90°C y se agita por 30 min. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y vertió en agua (15 mL) y se extrajo lo acuoso con CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). Se secó la solución orgánica resultante sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró en vacío. El residuo resultante se
25 trituró con CH_2Cl_2 y hexanos para proporcionar 102 mg del

134

compuesto del título (95 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.705 (s, 1H), 8.640 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 8.506 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 8.280 (dd, 1H, $J=1.8$, 8.5 Hz), 8.191 (d, 1H, $J=9.1$ Hz), 8.137 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 8.015 (dd, 1H, $J=2.1$, 9.1 Hz), 5.072 (quin., 1H, $J=6.7$ Hz), 1.511 (d, 6H, $J=6.7$ Hz).

4-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-3-metil-5-carbonitrilo-tiofen-2-ilo (5, $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_3 = 3\text{-metil-5-carbonitrilo-tiofen-2-ilo}$)

Método AA. Se combinó 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (4, $R_1 = i\text{-Pr}$) (1.1 g, 1.00 equiv; 3.5 mmol), 5-bromo-4-metil-2-tiofen carbonitrilo (0.7 g; 1.00 equiv; 3.5 mmol), y carbonato de potasio (1.0 g, 2.2 equiv; 7.6 mmol) en THF (10 mL) y agua (5 mL). Se esparció la mezcla con N_2 por 20 minutos con una corriente constante de sub-superficie de N_2 . Después se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (158 mg, 0.05 equiv; 170 μmol) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (101 mg, 0.1 equiv, 350 μmol) y se calentó la mezcla a 40 °C sellada bajo N_2 . Se monitoreó la reacción usando CCD (30%EtOAc/hex); cuando no permanece material de partida, se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se agrega 10 mL acetato de etilo. Se lavó la mezcla con agua, después salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se removi6 el MgSO_4

(3)

por filtración, y lo filtrado se concentró en vacío para proporcionar un sólido. El sólido se recrystalizó de diclorometano/hexanos. Proporcionando 0.789 g (70%). EMBR (API ES+) = 326.0 (M+H).

5

1-Isopropil-3-[5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-6-nitro-1H-indol

Método CC. En un matraz de 50 mL ajustado con un condensador de reflujo, se combinó 1-isopropil-6-nitro-3-
10 (4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (**4**, R1 = i-Pr) (700 mg, 2.1 mmol), 5-(5-Bromo-tiofen-2-il)-1-metil-1H-tetrazol (466 mg, 1.9 mmol), tris-(dibencilidenacetona) di-paladio (0) (17 mg, 0.019 mmol), y triciclohexilfosfina (13 mg, 0.0047 mmol) en dioxano (5.5 mL). se desgasificó
15 bajo atmósfera de nitrógeno tres veces; después se agregó 1.3M fosfato de potasio acuoso (2.5 mL, 3.2 mmol) en un matraz de 50 mL ajustado con un condensador de reflujo. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C por 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se
20 diluyó con agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL); después las capas se separaron. Se extrajo la capa acuosa tres veces con acetato de etilo (10 mL). Se combinaron los orgánicos; se secaron sobre MgSO₄; se removieron los sólidos por filtración; y lo filtrado se concentró en vacío. Se purificó
25 por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con

acetato de etilo en hexanos para proporcionar 0.3 g (39%) del material del título. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=9.1$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 4.79 (quin., 1H, $J=6.5$ Hz), 4.37 (s, 3H), 1.62 (d, 6H, $J=6.5$ Hz).

**Síntesis General de Indoles para Uso en la Presente
Invención**

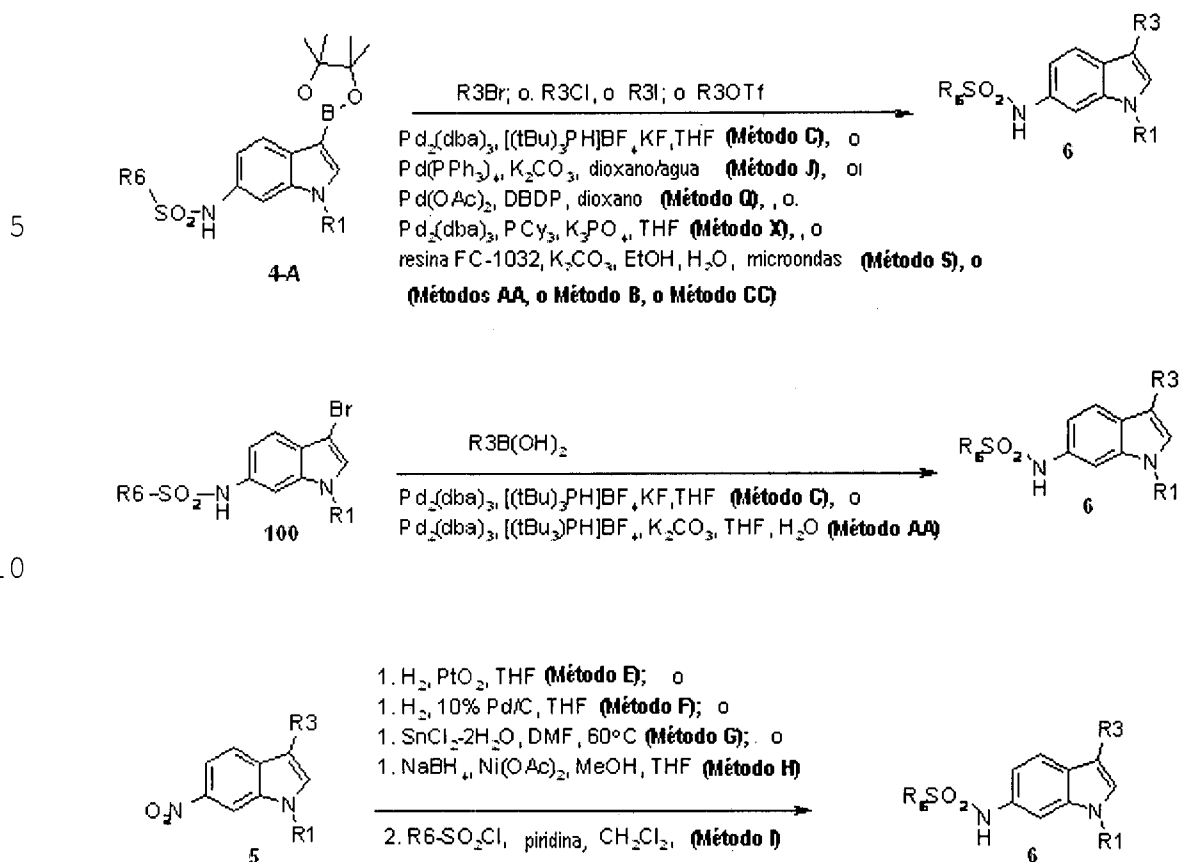
El Esquema de Reacción 2 abajo, ilustra estrategias sintéticas adicionales para preparar 6 indoles de los intermediarios indol preparados anteriormente. Algunos de los métodos listados en negrita en el Esquema de Reacción están descritos anteriormente; otros métodos son descritos abajo después del Esquema de Reacción.

15

20

25

Esquema de Reacción 2



4-(6-amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-benzonitrilo

Método E. Se colocó 4-(1-isopropil-6-nitro-1H-

indol-3-il)-benzonitrilo (**4**, R1 = i-Pr, R3 = 4-benzonitrilo)

20 250 mg, 0.82 mmol) en un matraz de 50 mL y se agregó a una
 suspensión de óxido de platino(II) (16 mg) en
 tetrahidrofurano (9 mL). Se colocó la reacción bajo 1
 atmósfera de hidrógeno y se agitó hasta que el material de
 25 partida se consume. Se filtró a través de una almohadilla de
 celite y se lavó la almohadilla con acetato de etilo (50 mL).

138

Se concentraron los filtrados combinados para dar 225.0 mg del compuesto del título (99 %). EMBR (API ES+) = 276.0 (M+H).

5 **5-(6-amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-piridin-2-carbonitrilo**

Método F. Este compuesto puede ser preparado a partir de 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-piridin-2-carbonitrilo (**4**, R1 = i-Pr, R3 = 5-(2-cianopiridina)) en una
10 manera sustancialmente similar a aquella descrita inmediatamente anteriormente para 4-(6-amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-benzonitrilo excepto que se usó el paladio en carbono activado al 10% W/NE Degussa tipo E101 en lugar de óxido de platino(II) en el Método E. EMBR (API ES+) = 277.0
15 (M+H).

5-(6-amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-tiofen-2-carbonitrilo

Método G. Se agregó N,N-dimetilformamida (2 mL) y
20 dihidrato dicloruro de estaño(II) (992 mg, 4.40 mmol) a un matraz de 50 mL cargado con 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-tiofen-2-carbonitrilo (**4**, R1 = i-Pr, R3 = 2-ciano tiofeno), (136.3 mg, 0.44 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó a 60 °C y se agitó por 45 minutos. Se
25 enfrió a temperatura ambiente y se apagó con bicarbonato de

139

sodio acuoso saturado (15 mL). Se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó la almohadilla con acetato de etilo (100 mL). Se lavaron los filtrados combinados con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL), agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. Lo filtrado se concentró para dar 107.9 mg del compuesto del título (87 %). EMBR (API ES+) = 282.0 (M+H).

6-amino-1-isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-

10 **indol**

Método H. Se combinó 1-isopropil-6-nitro-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol (**4**, $\text{R}_1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}_3 = 3,4,5\text{-trifluoro-benceno}$) (136.1 mg, 0.41 mmol), tetrahidrato acetato de níquel(II) (204 mg, 0.82 mmol), tetrahidrofurano (2.5 mL) y metanol (2.5 mL) en un matraz de 50 mL. Se agregó borohidruro de sodio (62 mg, 1.64 mmol), en porciones pequeñas. Una vez que el desprendimiento de gas se completó, se apagó la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (5 mL), se diluyó con acetato de etilo (10 mL), y las capas se separaron. Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL), agua (5 mL), salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. Este material puede ser usado sin purificación adicional en la siguiente preparación.

25

140

N-[1-Isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (6, R1 = i-Pr, R3 = 3,4,5-trifluoro-fenil, R6 = Me)

Método I. Se combinó 6-amino-1-isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol (116.6 mg, 0.38 mmol), preparado como se describe inmediatamente arriba, diclorometano (3.0 mL) y piridina (62 µL, 0.76 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de 25 mL. Se enfrió la reacción a 0 °C y se agregó cloruro de metan sulfonilo (33 µL, 0.42 mmol). Se permitió a la reacción calentar a TA mientras se agita por 3 horas. Se apagó la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL), se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y las capas se separaron. Se lavó la capa orgánica con agua (5 mL), salmuera (5 mL), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. Lo filtrado se concentró y se adsorbió el producto crudo sobre gel de sílice. Se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en diclorometano (0-5 v/v%) para dar 95.1 mg del compuesto del título (61 %). EMBR (API ES+) = 383.0 (M+H).

20

N-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (6, R1 = i-Pr, R3 = 5-cloro-tiofen-2-il, y R6 = metilo)

Método J. Se colocó N-[1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il]-

141

metansulfonamida (266 mg, 0.70 mmol), carbonato de potasio (242 mg, 1.75 mmol), 2-bromo-5-cloro-tiofeno (207 mg, 1.05 mmol), dioxano (6 mL) y agua (1 mL), seguido por adición de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (20 mg, 0.018 mmol) en un tubo sellado bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y secuencialmente se lavó la mezcla resultante con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄. Se cromatografió el residuo crudo sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (gradiente) para dar 89 mg (34%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.79 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.35 (s, 1 H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.0, 8.6 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.50-4.67 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.52 (d, 6H, J = 6.6 Hz).

Alternativamente, el sustituyente R3 puede ser unido a la posición 3 indol usando el **Método Q** descrito posteriormente para N-[3-(2-Ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (6, R1 = i Pr, R3 = 2 - ciano-fenilo, R6 = Me).

[H2]

N-[3-(2-Ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (6, R1 = i Pr, R3 = 2 - ciano-fenilo, R6 = Me)

Método Q. Se agregó N-[1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (50.0 mg, 0.132 mmoles), 4-bromo-3-metil-benzonitrilo (51.8 mg, 0.264 mmoles), Pd(OAc)₂ (4.25 mg, 0.018 mmoles; 4.25 mg), 2-(difenilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (11.5 mg, 0.030 mmoles), fosfato de potasio (84.2 mg, 0.396 mmoles), y 1,4-dioxano (1.00 mL) a un recipiente de microondas de 10 mL, equipado con una barra agitadora. Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno, y después se selló el recipiente con una tapa. Se colocó el recipiente en un reactor de microondas a 150°C por 15 minutos a 250 W de calentamiento. Se monitoreó la reacción usando CL/EM. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se apagó con cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla resultante en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera. Se secó la solución resultante sobre sulfato de sodio (granular) y concentró en vacío. Se disolvió el sólido resultante en diclorometano y se purificó en un cromatotrón (placa de 1MM de gel de sílice) 0-2% de gradiente de acetato de etilo en diclorometano. Una segunda purificación puede ser necesaria. Esta vez se purificó el

143

material con 30-40% de gradiente de acetato de etilo en hexano para proporcionar N-[3-(4-Ciano-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida, 35 mg (75%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.25 (s, 1H), 6.9 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.7\text{Hz}$), 6.52 (s, 1H), 4.65 (septete, 1H, $J = 6.7\text{Hz}$), 2.98 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.55 (d, 6H, $J = 6.7\text{Hz}$); EM (IS-) m/e 377 ($M - 1$).

10 **N-[3-(2-tioamida-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (6, R1 = i Pr, R3 = 2 - tioamida, R6 = Me)**

El sustituyente ciano (o nitrilo) de N-[3-(2-ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida, puede ser derivatizado a un grupo tioamida usando el reactivo Lawesson de conformidad con un procedimiento modificado descrito en: Thomsen et al. Org. Synth. 1984, **62**, 158; K. Clasen et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1984, 785; y Shabana, R.; Meyer, H.J.; y Lawesson, R.-O. Phosphorus y Sulfur, 1985, **25**, 297.

20 **Ejemplo 178 N-[3-(6-ciano-5-fluoro-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida**

Método X. Se burbujeó N_2 a través de una mezcla de N-[1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (0.186g, 0.493 mmol), 5-

M

bromo-2-ciano-3-fluoropiridina (0.090 g, 0.448 mmol), K_3PO_4 (1.3 M) (0.60 ml), y dioxano (1.2 ml) por 5 minutos. Se agregó triciclohexilfosfina (3.0 mg, 0.011 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (4.1 mg, 0.0045 mmol). Se selló el tubo y se agitó a 100 °C por 18h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$. Se purificó el residuo crudo usando cromatografía en gel de sílice para dar 0.112g (67% rendimiento) del compuesto del título, EM: 373.0 (M+H)

10

***N*-[3-(3,5-Difluoro-4-hidroximetil-fenil)-1-isopropil-1*H*-indol-6-il]-metansulfonamida**

Método S. Se pesó *N*-(3-Bromo-1-isopropil-1*H*-indol-6-il)-metansulfonamida (100 mg, 0.302 mmol) y ácido 2-fluoropiridin-4-borónico (42.5 mg, 0.302 mmol) en un vial de microondas de 10 ml. Se agregó etanol (4 ml) y la solución 1 N de carbonato de potasio (847.4 mg, 0.362 ml, 0.362 mmol). Se agregó la resina FC-1032 (19.3 mg, 9.1 μ mol, 0.47 mmol/g) y se tapó el vial. Se sometió a microondas a 110 °C por 15 minutos. Se filtró la reacción, y concentró en vacío. Se purificó por Isco en sílice (0-50% EtOAc/hexanos). Se concentró para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 55%). ^1H -NMR (DMSO) es consistente con el producto.

25

ms

La síntesis de varios sustituyentes que pueden ser unidos a la posición 3 indol o a la posición N-1, es descrita posteriormente.

5 **Amida de ácido 3-Amino-5-bromo-piridin-2-**
carboxílico: Se agregó NaBH_4 (0.663g, 17.5 mmol) en
porciones pequeñas a una solución de metanol (50 mL) de 5-
bromo-2-ciano-3-nitropiridina (2.00g, 8.77 mmol) y
tetrahidrato acetato de níquel(II) (4.37 g, 17.5 mmol) a 0
10 °C. Después de agitar a temperatura ambiente por 20 min, se
agregó agua y EtOAc. Se pasó la mezcla a través de una
almohadilla de celite. Se extrajo con EtOAc. Se secaron los
extractos combinados de EtOAc sobre MgSO_4 . Se purificó el
producto crudo usando cromatografía en gel de sílice para dar
15 0.75 g (40% de rendimiento) de amida de ácido 3-amino-5-
bromo-piridin-2-carboxílico. EM 216.0/218.0 (M+H)

Amida de ácido 5-Bromo-3-fluoro-piridin-2-
carboxílico: Se agitó una solución de amida de ácido 3-
20 Amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico (0.75 g, 3.47 mmol) y
tetrafluoroborato nitrosonio (0.487 g, 4.16 mmol) en
diclorometano (50 ml) a 23 °C por 18 horas. El solvente se
evaporó. El residuo se azeotropió con tolueno. El residuo
se suspendió en tolueno (20 ml) y sometió a reflujo por 2
25 horas. Se concentró la mezcla y se purificó el producto

1286

crudo por cromatografía en sílice (10-100% EtOAc/Hexano) para proporcionar amida de ácido 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carboxílico (0.378 g, 50%). EM: M+H = 221.0.

5 **5-Bromo-2-ciano-3-fluoro-piridina:** Se agitó una mezcla de amida de ácido 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carboxílico (0.375 mg, 1.71 mmol) y NaCl (0.120 g, 2.05 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Después de 15 minutos, se agregó POCl₃ (0.795 ml, 8.55 mmol) y se sometió a reflujo la mezcla
10 durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, y se diluyó con CH₂Cl₂; se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre (MgSO₄). Se purificó el producto crudo usando cromatografía en sílice (0-50% EtOAc/Hexano) para producir 0.25 g (73% de rendimiento) de 5-
15 bromo-2-ciano-3-fluoro-piridina.

5-Bromo-2-ciano-3-metoxi-piridina: Se mezcló metóxido de sodio (141 mg, 2.61 mmol) y 5-bromo-2-ciano-3-fluoro-piridina (105 mg, 0.52 mmol) en THF (5 mL) y se
20 sometió a reflujo por 18 h. Se agregó solución amortiguadora de fosfato a pH 7 y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos de EtOAc sobre MgSO₄. Se removió el agente secante y se evaporó lo filtrado. Se purificó el producto crudo usando una cromatografía en gel de sílice y se eluyó con
25 EtOAc/hexano (0 a 30 %) para dar 77 mg (69% de rendimiento)

M8

de 5-bromo-2-ciano-3-metoxi-piridina.

5-Bromo-2-ciano-3-cloro-piridina: Se agregó NaNO_2 (83.0 mg, 1.20 mmol) a una suspensión de 3-amino-5-bromo-2-cianopiridina (198 mg, 1.00 mmol) en 37% HCl (2.00 ml) y H_2O (0.5 ml) a 0°C y se agitó por 1 hora. Se agregó polvo de cobre (15 mg) y se sometió a reflujo la mezcla por 30 minutos. Se enfrió la mezcla y, se apagó con hielo, se basificó con 5N NaOH . Se extrajo con EtOAc y se lavó el extracto orgánico con salmuera, se secó sobre MgSO_4 . Se purificó el producto crudo usando cromatografía en gel de sílice y se eluyó con (0-30% EtOAc/Hex) para producir 110 mg (50% de rendimiento) de 5-bromo-2-ciano-3-cloro-piridina.

4-Bromo-naftalen-1-carbonitrilo: Se sonicó una suspensión de 4-bromo-naftalen-1-ilamina (0.974 g, 4.386 mmol) en agua (6 mL) y HCl concentrado (2 mL) por 10 minutos. Se enfrió la suspensión resultante a 0°C . Lentamente se agregó nitrito de sodio (0.336 g, 4.869 mmol) en agua (2 mL) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 5°C . Se agitó la mezcla resultante por 30 minutos, y después se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. Se agregó la solución resultante por porciones a una solución de cianuro de potasio (0.717 g, 11.010 mmol) y cianuro de cobre (0.464 g, 5.181 mmol) en agua (10 mL). Se forma un precipitado. Se

ms

calentó la mezcla de reacción a 70°C por 30 minutos, después se extrajo la mezcla de reacción acuosa con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL), cloruro de amonio saturado (30 mL), y bicarbonato de sodio (30 mL). Se secaron las capas orgánicas resultantes con (Na₂SO₄); se removieron los sólidos por filtración; y lo filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía instantánea con un gradiente de hexanos a 20% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 0.864 g (85%) de 4-bromo-naftalene-1-carbonitrilo como un sólido ligeramente marrón. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.314 (dd, 1H, J = 2.4, 7.0 Hz), 8.235 (dd, 1H, J = 2.4, 7.0 Hz), 7.836 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.728 (m, 3H).

4-Bromo-2-fluoro-benzamida:

Se cargó un matraz con alúmina ácida (Al₂O₃) (3.03 g, 29.718 mmol) y ácido metansulfónico (10 mL). Se calentó la solución resultante a 120°C, y se agregó 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (2.00 g, 9.999 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla resultante por 30 minutos, después se enfrió la reacción a temperatura ambiente y vertió en agua (50 mL). Se extrajo la mezcla acuosa con diclorometano (3 x 30 mL). Se combinaron los extractos orgánicos; se secaron sobre (Na₂SO₄); se removieron los sólidos por filtración; y lo filtrado se concentró en

149

vacío, proporcionando 2.14 g (98%) 4-bromo-2-fluoro-benzamida como un sólido blanco. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.706 (d, 2H, J = 21.1 Hz), 7.598 (dd, 1H, J = 1.9, 10.1 Hz), 7.557 (dd, 1H, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.446 (ddd, 1H, J = 0.4, 1.9, 8.1 Hz).

5

5-(4-Bromo-2-flouro-fenil)-1H-tetrazol: Se cargó un matraz con 4-bromo-2-fluoro benzonitrilo (3.0g, 15.0 mmol) y azidotributilestaño (10g, 30.0 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C por 24 horas, después se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con 15 mL de éter dietílico. Se vertió la solución resultante en 15 mL de éter dietílico saturado con ácido clorhídrico gaseoso. Se removi6 el sólido resultante por filtración y se lavaron los sólidos con hexanos para proporcionar 3.1 g (85%) del material del título. EMBR (API
10
15 ES+) = 243.0 (M+H).

5-(4-Bromo-2-flouro-fenil)-1-metil-1H-tetrazol: Se agregó DMF seco a hidruro de sodio (0.2 g, 4.8 mmol), el cual fue lavado previamente tres veces con hexanos, se enfrió la suspensión resultante a 0°C y se agregó 5-(4-Bromo-2-flouro-fenil)-1H-tetrazol (1.0 g, 4.4 mmol) en forma de porciones. Se agitó la mezcla por 30 minutos después se agregó yoduro de metilo (0.68 g, 4.8 mmol), y continuó agitando la reacción a temperatura ambiente; se monitoreó la reacción vía CCD.
20
25 Cuando se completó, se apagó la reacción con 10% de NaHSO_4

150

(50 mL); se diluyó con acetato de etilo (50 mL); y las capas se separaron. Se extrajo la capa acuosa tres veces con acetato de etilo (25 mL). Se combinaron las capas orgánicas; y se secó sobre MgSO_4 . Los sólidos se removieron por
5 filtración y lo filtrado se concentró en vacío. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 0.68 g (65%) del material del título. EMBR (API ES+) = 239.0 (M+H).

10 **5-Bromo-4-metil-2-tiofen carboxamida:** Se combinó 5-bromo-4-metil-2-tiofen carboxilato de metilo (5.0g, 1.0 equiv, 21.2 mmol) y 7N NH_3 en MeOH (50 mL) en un matraz. Se calentó la mezcla en un tubo sellado a 100 °C por 18 horas. Se purificó el residuo sobre gel de sílice usando gradiente
15 de elución de 30%EtOAc/hex a elución de 80% EtOAc/hex. Se aislaron 0.7 g (64%). EMBR (API ES+) = 221.8 (M+H).

5-Bromo-4-metil-2-tiofen carbonitrilo: Se combinó 5-bromo-4-metil-2-tiofen carboxamida (1.2 g, 1.0 equiv., 5.4
20 mmol) y POCl_3 (30 mL) en un matraz. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 18 horas. Se purificó el residuo en gel de sílice usando elución de 30%EtOAc/hex para proporcionar el compuesto del título (0.7 g, 64%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).

NS1

4-Bromo-3-metil-2-tiofen carboxamida: Se combinó ácido 4-bromo-3-metil-2-tiofen carboxílico (2.0g, 1.0 equiv, 9.0 mmol) y cloruro de tionilo (30 mL) en un matraz. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 18 horas. Se concentró la mezcla resultante en vacío y después se suspendió el residuo en 7N NH₃ en MeOH (50 mL). Se agitó por 1 hora. Se concentró en vacío para proporcionar 1.9 g (100%) del compuesto del título. EMBR (API ES+) = 221.8 (M+H).

10 **4-Bromo-3-metil-2-tiofen carbonitrilo:** Se disolvió 4-bromo-3-metil-2-tiofen carboxamida en 30 mL de POCl₃ y se permitió a la mezcla agitar a temperatura ambiente por 18 horas. Después se concentró la reacción en vacío; y se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice, 5% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título 15 (0.9g, 49%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 4.40 (s, 3H).

4-Bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzonitrilo: Método DF1
Se disolvió 4-bromo-2,5-difluoro-benzonitrilo (1.5 g, 6.9 mmol) en THF (10 mL). Se agregó NaOMe (1.9 g, 25% por solución en peso en MeOH, (8.3 mmol)). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% de gradiente EtOAc/hexanos/30 min). Se 20 concentraron las fracciones seleccionadas en vacío para 25

52

proporcionar el compuesto del título (1.5 g, 94%) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ es consistente con la estructura. CCD (20% EtOAc/hexanos) $R_f = 0.28$.

5 **4-Bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzaldehído: Método DF2**

Se disolvió 4-bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzonitrilo (1.15 g, 5.0 mmol) en diclorometano (50 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó DIBAL (6.0 mL, 1.0 N en cloruro de metileno 1.2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción por aproximadamente 1 hora a 10 0°C. Se agregó 5N HCl (20 mL) y se agitó la solución resultante por aproximadamente 10 min. Se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró en vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% gradiente de EtOAc/hexanos/30 min). 15 Las fracciones seleccionadas se concentraron en vacío sin calentamiento para proporcionar el compuesto del título (485 mg, 44%) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ es consistente con la estructura.

20 **5-Bromo-2-difluorometil-1-fluoro-3-metoxi-benceno:**

(Método DF3). Se disolvió 4-bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzaldehído (485 mg, 2.0 mmol) en diclorometano (5 mL); se agregó DAST (0.3 mL, 2.2 mmol) y se sometió a reflujo durante la noche en un tubo sellado. Se enfrió a temperatura 25 ambiente y se transfirió directamente a un cartucho cargado

153

para cromatografía en gel de sílice. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% gradiente de EtOAc/hexanos/30 min) y concentró en vacío para dar el compuesto del título (353 mg, 70% de rendimiento) como un
5 aceite incoloro. CCD (20% EtOAc/hexanos) R_f = 0.50. $^1\text{H-NMR}$ es consistente con la estructura.

2-Bromo-5-etinil-trimetil-silano-piridina:

Se

sometió a reflujo una mezcla de 2-bromo-5-yodo-piridina (1 g,
10 3.5 mmol), etinil-trimetil-silano (360 mg, 3.67 mmol), yoduro de cobre(I) (20 mg, 0.1 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (121 mg, 0.01 mmol) en trietilamina (10 mL) bajo N_2 en un tubo sellado por 3 días. El solvente se evaporó. La purificación del residuo crudo usando cromatografía en gel de
15 sílice dio 800 mg (90%) del producto deseado.

4-bromo-2-tiofenecarbonitrilo:

Se sometió a reflujo ácido 4-bromo-2-tiofencarboxílico (960 mg, 4.63 mmol) en SOCl_2 (5 mL) por 1h. Se evaporó el exceso de SOCl_2 . Se agregó
20 THF (5 mL) al residuo. Lentamente se goteó la solución resultante a NH_4OH concentrado (15 mL) en un baño de hielo. Se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la mezcla, seguida por adición de EtOAc, se lavó con salmuera; y se secó sobre MgSO_4 ; se filtró y concentró en vacío. Se agregó NaCl
25 (307 mg, 5.26 mmol) y diclorometano (10 mL) al residuo y se

154

sometió a reflujo por 30 min. Después de la adición de POCl_3 (3.36 g, 21.9 mmol), se sometió a reflujo la mezcla por 1 h. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 , salmuera y se secó sobre MgSO_4 ; se
5 filtró y concentró en vacío para proporcionar 753 mg del producto deseado.

4-Bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo: Se colocó 4-Bromo-2,6-dimetil-fenilamina (4.49 g, 22.4 mmol), agua (25
10 mL) y ácido clorhídrico concentrado (8.0 mL) en un matraz de tres cuellos y se sonicó hasta que resulta una suspensión fina. Se enfrió la suspensión a 0°C y se agregó una solución de nitrito de sodio (1.67 g, 24.2 mmol) en agua (5 mL) por goteo para mantener una temperatura de
15 reacción por debajo de 5°C . Se agitó la reacción a 0°C por 30 minutos después que la adición se completó. La reacción se neutraliza cuidadosamente con bicarbonato de sodio sólido. Se agregó la reacción neutralizada en forma de porciones a un matraz de fondo redondo que contiene
20 cianuro de cobre(I) (2.42 g, 27.0 mmol), cianuro de potasio (3.65 g, 56.1 mmol) y agua (25 mL) a 70°C . Se agitó la solución resultante por 30 minutos a 70°C . Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se extrajo con tolueno (75 mL x 3). Se combinaron las capas orgánicas y se lavó
25 con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio y

✓ 5

concentró en vacío. Se purificó por cromatografía instantánea (2 a 20% de etilacetato en hexano) para dar 4-Bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo (3.36 g, 15.99 mmol, 71%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.50 (s, 1H), 2.46 (s, 6H).

5

4-Bromo-2-cloro-6-metil-benzonitrilo: Se preparó en sustancialmente la misma manera como 4-Bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo de 4-bromo-2-cloro-6-metil-fenil amina. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H) 2.53 (s, 3H).

10

4-Bromo-2,6-dicloro-benzonitrilo: Se preparó en sustancialmente la misma manera como 4-Bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo de fenil amina. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.59 (s, 2H).

15

4-Bromo-3-metoxi-benzonitrilo: Se preparó en sustancialmente la misma manera como 4-Bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo de fenil amina. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.62 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 1.8 Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 3.91 (s, 3H).

20

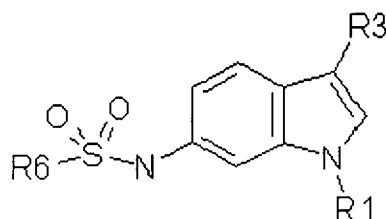
4-Bromo-2-fluoro-5-metil-benzonitrilo: Se preparó en sustancialmente la misma manera como 4-Bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

25

Los compuestos listados abajo en la Tabla 1, pueden ser preparados a partir de compuestos que tienen la estructura general de una estructura de núcleo indol como intermediario 2 de conformidad con los procedimientos listados anteriormente.

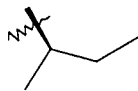
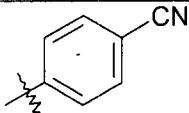
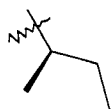
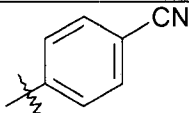
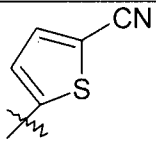
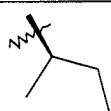
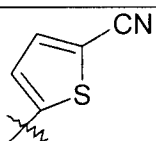
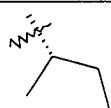
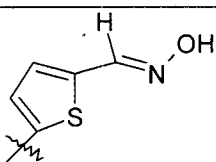
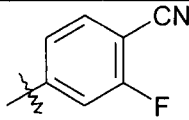
Tabla I

Compuestos Preparados a Partir del Intermediario 2



Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep.†	Anal.†
26	Me		Me	N-[3-(3-Ciano-fenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	A, C, E, I	343.0 (M+NH4)
27			Me	N-[3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-ciclopentil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	B, D, G, I	415.1 (M+NH4)
31			Me	N-[1-((S)-sec-Butil)-3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, D, G, I	403.3 (M+NH4)

154

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep.†	Anal.†
46			ciclopropil	N-[1-((R)-sec-Butil)-3-(4-ciano-fenil)-1H-indol-6-il]-ciclopropansulfonamida	BB, C, G, I	394.3 (M+H), 392.0 (M-H)
47			Me	N-[1-((R)-sec-Butil)-3-(4-ciano-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, C, G, I	368.0 (M+H)
49			Me	N-[1-sec-Butil-3-(5-ciano-tiofen-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, AA, F, I	374.0 (M+1)
51			Me	N-[1-sec-Butil-3-(5-ciano-tiofen-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, AA, F, I	374.0 (M+1)
52			Me	N-{1-sec-Butil-3-[5-(hidroxiimino-metil)-tiofen-2-il]-1H-indol-6-il}-metansulfonamida	BB, AA, F, I, Z-1*, Z-2	392.0 (M+H)
53	1-butil		Me	N-[1-Butil-3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	A, AA, F, I	384.0 (M-1)

5

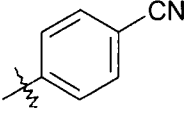
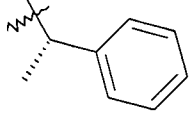
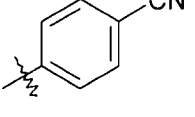
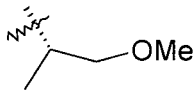
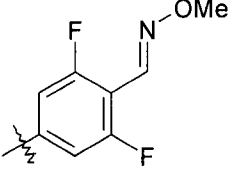
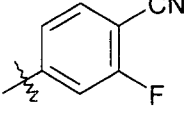
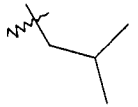
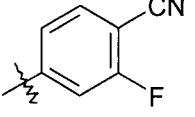
10

15

20

25

VSG

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep.†.	Anal.†
57			Me	N-[1-sec-Butil-3-(4-ciano-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, C, F, I	385.0 (M+NH4)
58			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-((S)-1-fenil-etil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, C, G, I	414.13 (M-H)
62			Me	2,6-Difluoro-1-(N-metoxiiminil)-4-(1-(S-3-metoxipropan-2-il)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benceno	LL, DD, AA, G, I, Z-1*, Z-2	450.0 (M-H)
294			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-ciclopropilmetil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	A, D, G, I	382.1 (M-H)
295			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	A, C, F, I,	384.0 (M-H)

† A menos que se note lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos espectrales de masa.

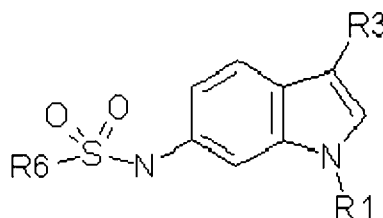
‡ Prep. Método de preparación que se refiere a los Esquemas de Reacción 1-6 y las descripciones experimentales acompañantes.

159

Los compuestos listados anteriormente en la Tabla 2, pueden ser preparados a partir de compuestos que tienen la estructura general de una estructura de núcleo indol ilustrada como Intermediario 3 de conformidad con los procedimientos listados anteriormente.

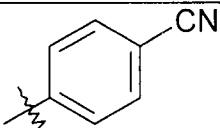
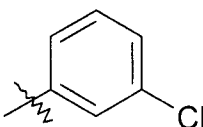
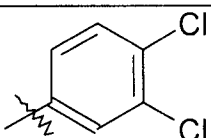
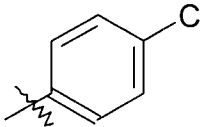
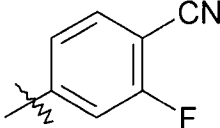
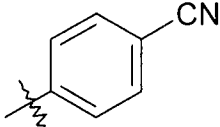
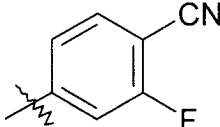
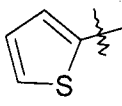
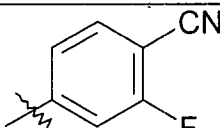
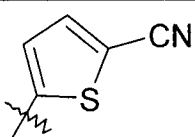
Tabla 2

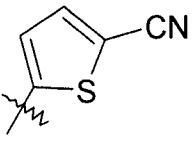
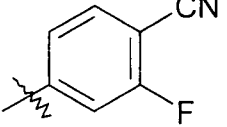
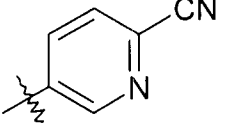
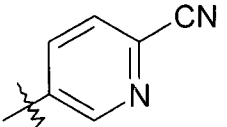
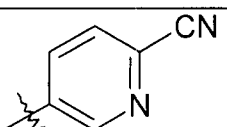
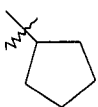
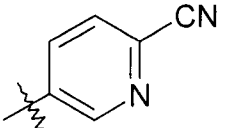
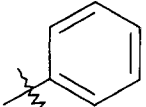
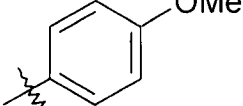
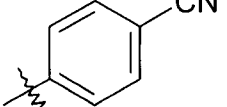
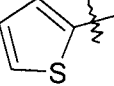
Compuestos Preparados a Partir del Intermediario 3

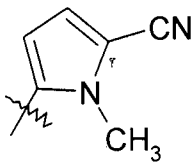
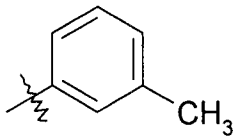
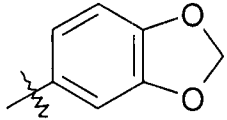
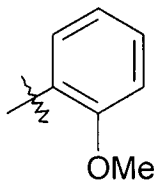
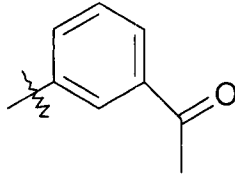
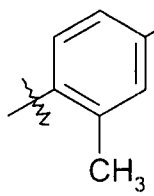
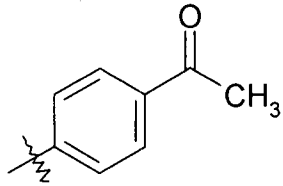
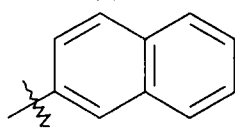
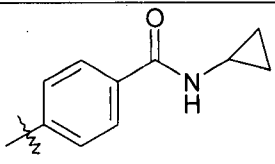


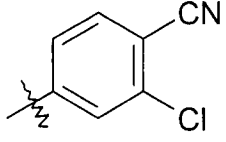
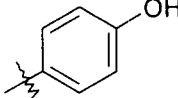
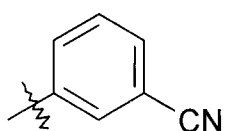
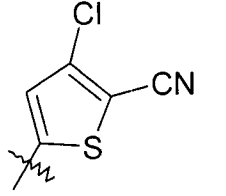
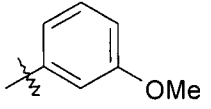
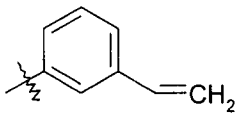
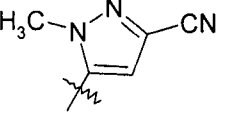
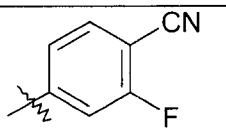
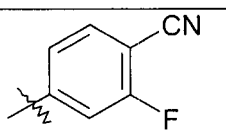
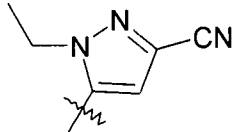
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
25	Me		Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, E, I	343.0 (M+NH ₄)
29	<i>i</i> -Bu		Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, E, I	385.3 (M+NH ₄)
32	Me			[3-(4-ciano-fenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico	C, E, I,	411.0 (M+NH ₄)

160

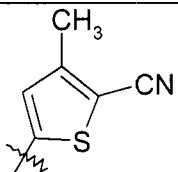
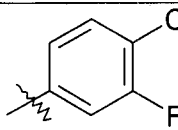
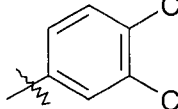
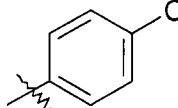
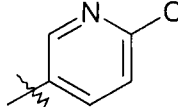
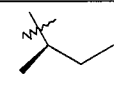
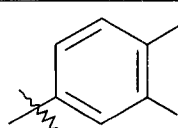
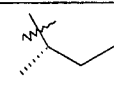
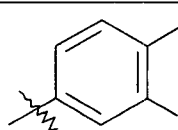
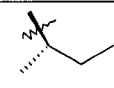
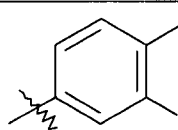
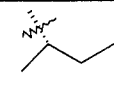
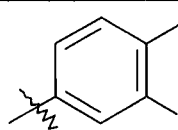
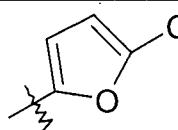
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
33	Me		Et	[3-(4-ciano-fenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-amida del ácido etansulfónico	C, E, I	357.0 (M+NH4)
34	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Cloro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, H, I	361.0 (M-1)
35	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, H, I	395.0 (M-1)
36	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cloro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, H, I	361.0 (M-1)
38	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, E, I	389.0 (M+NH4)
39	Me		ciclopropil	[3-(4-ciano-fenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico	C, E, I	369.0 (M+NH4)
40	<i>i</i> -Pr			[3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico	C, E, I	457.0 (M+NH4)
41	<i>i</i> -Pr		ciclopropil	[3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido Ciclopropansulfónico	D, E, I	415.0 (M+NH4)
43	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, G, I	360.0 (M+H)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
56			Me	N-[3-(5-Ciano-tiofen-2-il)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, G, I	374.0 (M+H)
60			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	403.0 (M+NH4)
70			Me	clorhidrato de N-[3-(6-ciano-piridin-3-il)-1-(1-etil-propil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	383.0
101			Me	clorhidrato de (S)-N-[1-sec-butil-3-(6-ciano-piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	369.0
102			Me	clorhidrato de (R)-N-[1-sec-butil-3-(6-ciano-piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	369.0
103			Me	N-[3-(6-ciano-piridin-3-il)-1-ciclopentil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	381.3
104	Me		Me	N-(1-Metil-3-fenil-1H-indol-6-il)-metansulfonamida	C, E, I	301.0 (M+H)
105	Me		Me	N-[3-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, E, I	331.0 (M+H)
106	<i>i</i> -Pr			[3-(4-ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido Tiofen-2-sulfónico	C, E, I	422.0 (M+H)

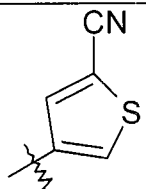
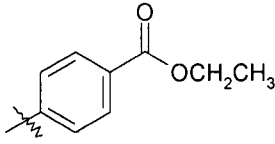
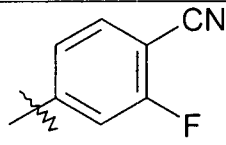
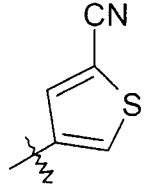
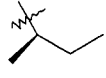
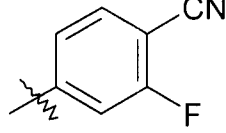
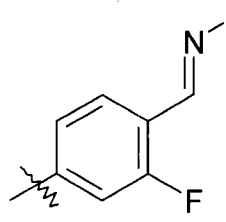
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
78	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, F, I	357.0 (M+H)
108	<i>i</i> -Pr		Me	N-(1-Isopropil-3-m-tolil-1H-indol-6-il)-metansulfonamida	R, H, I	341.13 (M+H)
109	<i>i</i> -Pr		Me	N-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-isopropil-1H-indol-6-il)-metansulfonamida	R, H, I	373.0 (M+H)
110	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(2-metoxi-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	R, H, I	359.14 (M+H)
111	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Acetil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	R, H, I	371.47 (M+H)
112	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	R, H, I	361.14 (M+H)
113	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Acetil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	R, H, I	371.14 (M+H)
114	<i>i</i> -Pr		Me	N-(1-Isopropil-3-naftalen-2-il-1H-indol-6-il)-metansulfonamida	R, H, I	379.15 (M+H)
115	<i>i</i> -Pr		Me	N-Ciclopropil-4-(1-isopropil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzamida	R, H, I	412.17 (M+H)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
116			Me	N-[3-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	419.0 (M+NH 4)
93	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Hidroxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	R, H, I	345.13 (M+H)
117	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	354.0 (M+H)
118	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cloro-5-ciano-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, G, I	411.0 (M+NH 4)
119	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(3-metoxi-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	R, H, I	359.14 (M+H)
120	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(3-vinil-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	R, H, I	355.15 (M+H)
121	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	***	358.0 (M+H)
122	<i>i</i> -Pr		<i>i</i> -Pr	[3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido Propan-2-sulfónico	D, G, I	417.0 (M+NH 4)
123	<i>i</i> -Pr		Et	[3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido Etansulfónico	D, G, I	403.3 (M+NH 4)
124	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	***	372.15 (M+H)

164

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
125	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-4-metil-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA, G, I	374.09 (M+H)
126	i-Pr		Me	N-[3-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA, G, I	379.07 (M-H)
127	n-Pr		Me	N-[3-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-1-propil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, G, I	386.1 (M-H)
128	i-Pr		Me	N-[3-(4-Difluorometil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, F, I	377.1 (M-H)
129	i-Pr		Me	clorhidrato de N-[1-Isopropil-3-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	396.0 (M-H)
130			Me	(R)-N-[1-sec-Butil-3-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	396.2 (M-H)
131			Me	(S)-N-[1-sec-Butil-3-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	396.2 (M-H)
132			Me	(R)-N-[1-sec-Butil-3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	400.2 (M-H)
133			Me	(S)-N-[1-sec-Butil-3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	400.0 (M-H)
134	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-furan-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	342.2 (M-H)

165

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
135	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-tiofen-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	358.3 (M-H)
74	<i>i</i> -Pr		Me	Éster etílico del ácido 4-(1-Isopropil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzoico	C, F, I	399.3 (M-H)
298	<i>n</i> -Bu		Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-propil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	389.3 (M+NH 4)
297	<i>i</i> -Pr		ciclopropil	N-[3-(5-Ciano-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido ciclopropilsulfónico	AA, F, I	356.3 (M+H)
299			Me	N-[1-((R)-sec-Butil)-3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	403.0 (M+NH 4)
300	<i>i</i> -Pr		Me	N-{3-[3-fluoro-4-(hidroxiimino-metil)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il}-metansulfonamida	AA, G, I, Z-1*, Z-2*	

***Véase sección experimental

† A menos que se note lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos espectrales de masa.

‡ Prep. Método de preparación que se refiere a los Esquemas de Reacción 1-6 y las descripciones experimentales acompañantes.

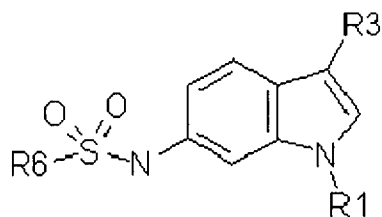
*Véase Métodos Z-1 y Z-2 abajo.

Los compuestos listados abajo en la Tabla 3, pueden ser preparados a partir de compuestos que tienen la estructura general de una estructura de núcleo indol ilustrada como intermediario 4 de conformidad con los procedimientos listados anteriormente.

166

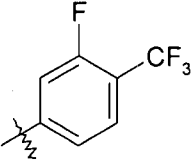
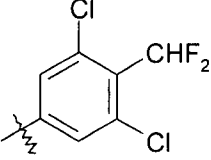
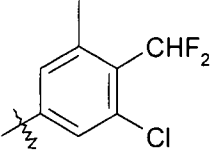
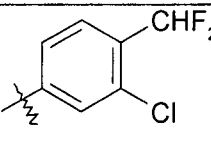
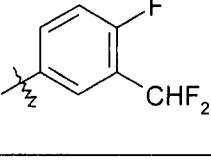
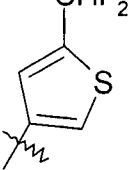
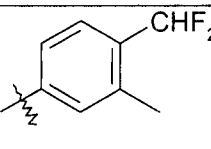
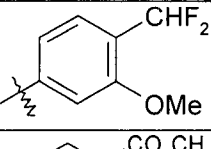
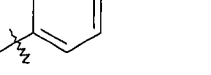
Tabla 3

Compuestos Preparados a partir del Intermediario 4

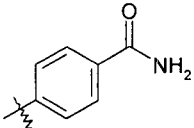
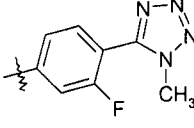
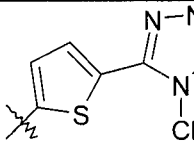
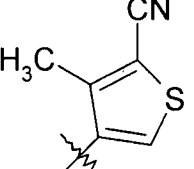
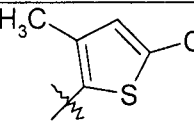
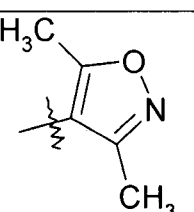
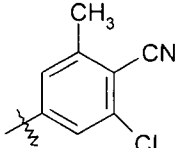
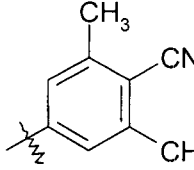
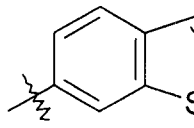


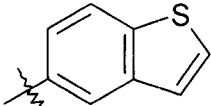
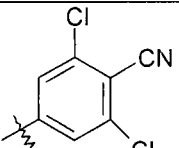
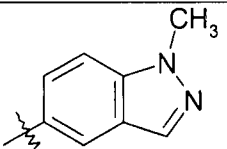
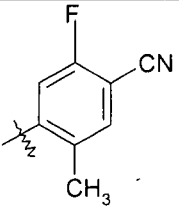
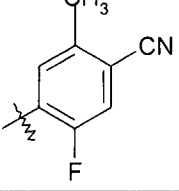
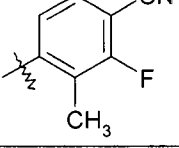
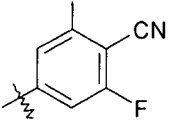
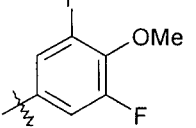
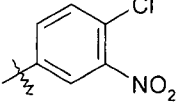
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep†	Anal.†
37	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, H, I	397.0 (M+H)
42	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,4,5-Trifluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, H, I	383.0 (M+H)
44	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-piridin-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, E, I	355.0 (M+H)
48	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Ciano-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, H, I	355.0 (M+H)
49	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, E, I	368.0 (M+H)
50	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-cloro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, F, I	405.0 (M+NH4)
58	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-diifluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, H, I	365.0 (M+H)
61	<i>i</i> -Bu		Me	N-[3-(6-Ciano-piridin-3-il)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, H, I	369.0 (M+H)

T 2
75 686 / 108 469

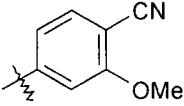
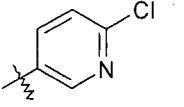
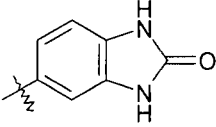
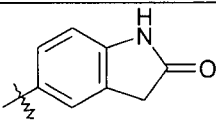
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep†	Anal.†
142	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	413.1 (M-H)
143	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-dicloro-4-difluorometil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	445.0 (M-H)
144	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-cloro-4-difluorometil-5-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	425.1 (M-H)
145	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-cloro-4-difluorometil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	411.1 (M-H)
146	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	397.0 (M+H)
147	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-difluorometil-tiofen-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	385.0 (M+H)
148	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Difluorometil-3-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	391.1 (M+H)
149	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-difluorometil-3-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	407.1 (M-H)
154	<i>i</i> -Pr		Me	éster metílico del ácido 4-(1-Isopropil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzoico	C, F, I	385.3 (M-H)

168

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep†	Anal.†
87	<i>i</i> -Pr		Me	4-(1-Isopropil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzamida	C, F, I	370.3 (M-H)
155	<i>i</i> -Pr		Me	N-{3-[3-Fluoro-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il}-metansulfonamida	O, F, I	429.0 (M+H), 427.0 (M-H)
156	<i>i</i> -Pr		Me	N-{1-Isopropil-3-[5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-1H-indol-6-il}-metansulfonamida	O, F, I	417.0 (M+H), 415.0 (M-H)
157	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-4-metil-tiofen-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	O, F, I	372.0 (M-H)
158	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-3-metil-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	O, F, I	374.0 (M+H), 372.2 (M-H)
159	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	O, F, I	348 (M+H), 346.2 (M-H)
160	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Cloro-4-ciano-5-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	O, H, I	348 (M+H), 346.2 (M-H)
161	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3,5-dimetil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, F, I	382.0 (M+H)
161	<i>i</i> -Pr		Me	N-(3-Benzo[b]tiofen-6-il-1-isopropil-1H-indol-6-il)-metansulfonamida	D, G, I	407.1 (M+Na)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep†	Anal.†
95	<i>i</i> -Pr		Me	N-(3-Benzo[b]tiofen-5-il-1-isopropil-1H-indol-6-il)-metansulfonamida	D, G, I	407.1 (M+Na)
162	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-Dicloro-4-ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	O, H, I	439.3 (M+NH4)
107	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	383.2 (M+H)
167	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-5-fluoro-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	384.1 (M-H)
168	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-2-fluoro-5-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	384.1 (M-H)
169	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	403.0 (M+NH4)
170	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3,5-difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	407.0 (M+NH4)
179	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA, G, I	395.12 (M+H)
180	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA, G, I	406.0634 (M-H)

790

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep‡	Anal.†
181	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-metoxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, G, I	382.0 (M-H)
182	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Cloro-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	O, G, I	362.0 (M-H)
183	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	O, F, I	385.3 (M+H)
184	<i>i</i> -Pr		Me	N-(1-Isopropil-2'-oxo-2',3'-dihidro-1H,1'H-[3,5']biindolyl-6-il)-metansulfonamida	O, F, I	384.3 (M+H)

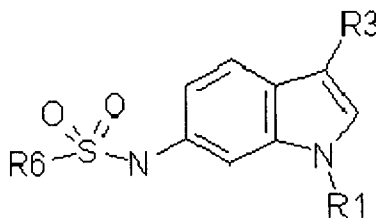
† A menos que se note lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de espectro de masa.

‡ Prep. Método de Preparación que se refiere a los Esquemas 1-6 y las descripciones experimentales acompañantes.

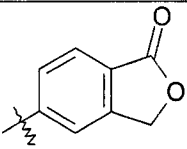
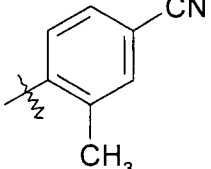
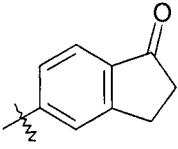
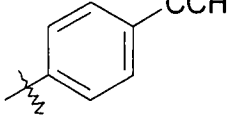
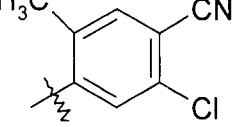
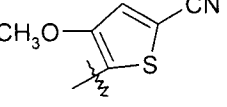
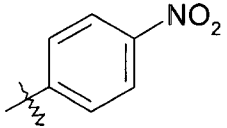
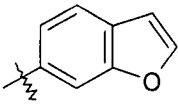
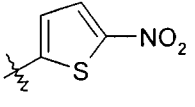
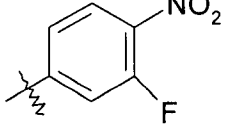
Los compuestos listados abajo en la Tabla 4 pueden ser preparados a partir de los compuestos que tienen la estructura general de un núcleo indol ilustrado como el Intermediario 4-A de conformidad con los procedimientos listados abajo.

Tabla 4

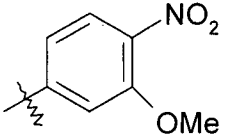
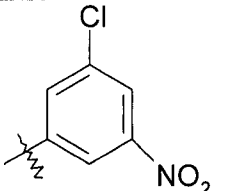
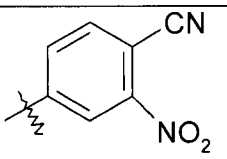
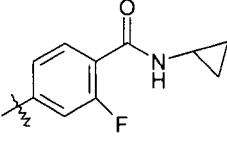
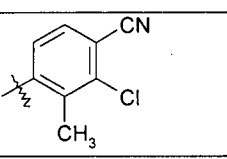
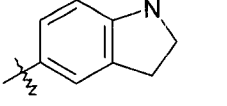
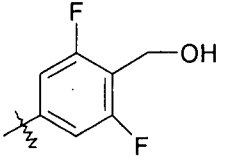
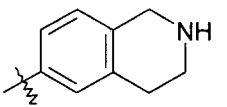
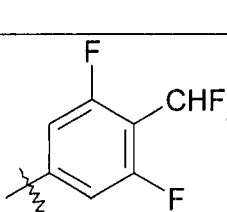
Compuestos Preparados a partir del Intermediario 4-A



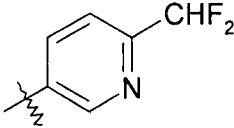
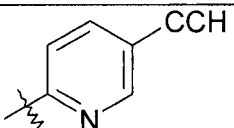
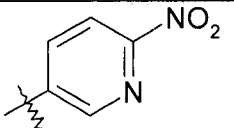
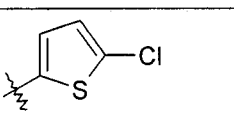
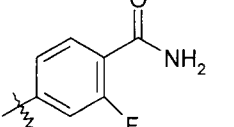
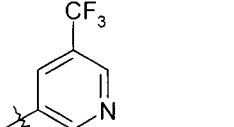
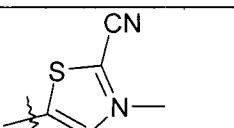
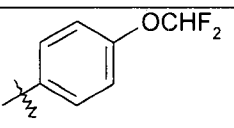
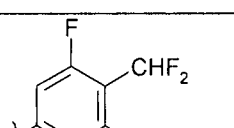
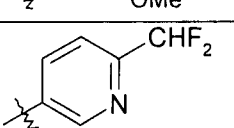
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
178	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Ciano-5-fluoro-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	X	373.0 (M+H)
186	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	X	409.0 (M+H)
187	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Difluorometil-piridin-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	X	380.0 (M+H)
188	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	X	387.2 (M+H)
189	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Ciano-5-metil-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C	369.0 (M+H)
190	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Cloro-6-ciano-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C	389.0 (M+H)
191	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Ciano-5-metoxi-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C	385.1 (M+H)
96	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	O	397.0 (M+H)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
97	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	Q**	385.0 (M+H)
192	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	Q	366.2 (M-H)
193	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(1-oxo-indan-5-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	383.0 (M+H)
194	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Etiniil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	353.0 (M+H)
195	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Cloro-4-ciano-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	***	400.09 (M-H)
196	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-3-metoxi-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	388.08 (M-H)
197	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	374.3 (M+H)
198	<i>i</i> -Pr		Me	N-(3-Benzofuran-6-il-1-isopropil-1H-indol-6-il)-metansulfonamida	AA	367.0 (M-H)
199	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(5-nitro-tiofen-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	378.0 (M-H)
200	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Fluoro-4-nitro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	390.0 (M-H)

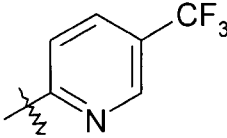
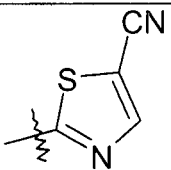
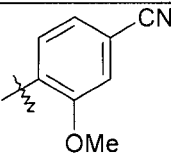
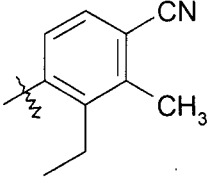
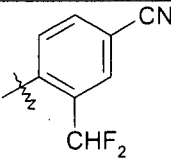
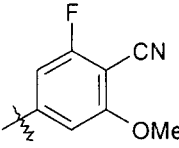
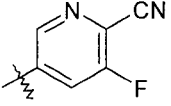
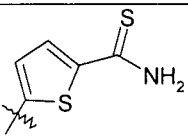
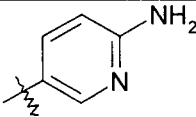
123

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
201	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	402.0 (M-H)
202	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Cloro-2-nitro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	406.06 (M-H)
203	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-nitro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	397.0 (M-H)
204	<i>i</i> -Pr		Me	N-Ciclopropil-2-fluoro-4-(1-isopropil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzamida	AA	430.2 M+H
205	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Cloro-4-ciano-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	400.09 (M-H)
206	<i>i</i> -Pr		Me	N-(1-Isopropil-2',3'-dihidro-1H,1'H-[3,5']biindolil-6-il)-metansulfonamida	S	370.2 (M+H)
207	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,5-Difluoro-4-hidroximetil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	393.3 (M-H)
208	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	S	384.0 (M+H), 382.3 (M-H)
209	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Difluorometil-3,5-difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	Q	413.1 (M-H)

1718

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
210	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Difluorometil-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	Q	380.3 (M+H)
211	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Etinil-piridin-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	***	354.3 (M+H)
212	<i>i</i> -Pr		Me	Clorhidrato de N-[1-Isopropil-3-(6-nitro-piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C	373.0 (M-H)
223	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	J	1H-NMR
224	<i>i</i> -Pr		Me	2-Fluoro-4-(1-isopropil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzamida	AA	390.3 (M+H)
138	<i>i</i> -Pr		Me	clorhidrato de N-[1-isopropil-3-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	CC	398.0
139	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-ciano-4-metil-tiazol-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	CC	375.0 (M+H)
140	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	CC	395.0 (M+H)
141	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-difluorometil-3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	CC	425.3 (M-H)
151	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-difluorometil-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	CC * DF2 DF3	378.3 (M-H)

175

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
152	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-isopropil-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	CC	398.0 (M+H)
153	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-ciano-tiazol-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	CC	361.0 (M+H)
164	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-2-metoxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]2-metansulfonamida	Q	384.3 (M+H)
165	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-2-etil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	Q	382.0 (M+H)
166	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-2-difluorometil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	Q	421.3 (M+NH4)
177	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA	419.0 (M+NH4)
178	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Ciano-5-fluoro-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	X	373.0 (M+H)
70	<i>i</i> -Pr		Me	amida del ácido 5-(1-Isopropil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-tiofene-2-carbotioico	R	394 (M+H)
137	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Amino-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	F	343.3 (M-H)

* Véase Métodos DF1 y DF2 anteriores.

25 ** Método Q sin uso del microondas.

176

† A menos que se note lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de espectro de masa.

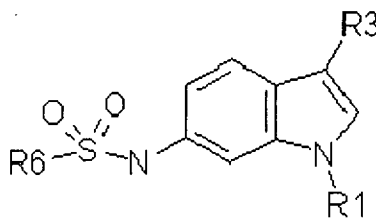
‡ Prep. Método de preparación que se refiere a Esquemas 1-6 y las descripciones experimentales acompañantes.

5 *** Véase los experimentales abajo.

Los compuestos listados abajo en la Tabla 5 pueden ser preparados a partir de compuestos que tienen la estructura general de un núcleo indol ilustrado como el Intermediario **100** de conformidad con los procedimientos listados abajo.

Tabla 5

Compuestos Preparados a partir del Intermediario 100



20

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep.‡	Anal. †
30	Me		Me	N-[1-Metil-3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C	346.0 (M+H)
225	Et		Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-etil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D	356.2 (M-H)
226	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(2-Fluoro-piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	S	348.0 (M+H)

25

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
227	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(6-Fluoro-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	S	348.0 (M+H)
83	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C	373.4 (M-H)
84	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C	361.2 (M+H)
85	<i>i</i> -Pr		Me	N-(1-Isopropil-3-fenil-1H-indol-6-il)-metansulfonamida	C	327.2 (M-H)
86	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C	371.2 (M-H)
88	<i>i</i> -Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C	358.0 (M-H)
228	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C	362.0 (M-H)

† A menos que se note lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de espectro de masa.

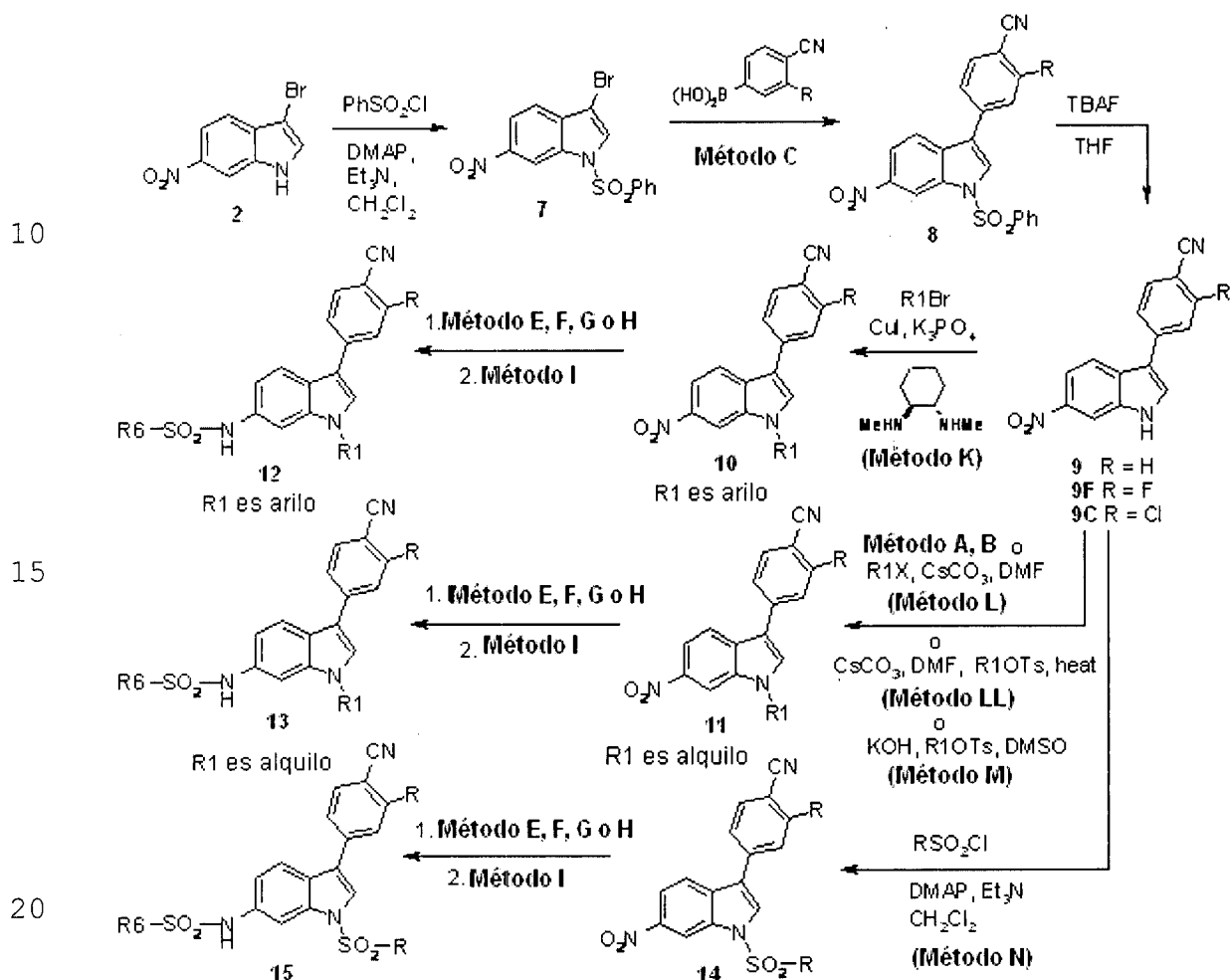
‡ Prep. Método de preparación que se refiere a los Esquemas 1-6 y las descripciones experimentales acompañantes.

Esquemas de reacción sintéticos alternativos que se pueden usar para preparar indoles descritos en la presente invención, se ilustran abajo en el Esquema de Reacción 3, el cual puede ser logrado usando un compuesto que tiene el

núcleo indol ilustrado como intermediario **9**, **9F** ó **9C**. Algunos de estos métodos listados en **negrita** en el Esquema de Reacción se describen anteriormente; otros métodos se describen abajo después del Esquema de Reacción.

5

Esquema de Reacción 3

**1-bencensulfonil-3-bromo-6-nitro-1H-indol (7)**

Se agregó trietil amina (Et_3N) (6.7 mL, 48 mmol, 4 eq) y DMAP (240 mg, 2.0 mmol, 0.1 eq) a una suspensión de 3-

129

bromo-6-nitro indol, **2** (4.82 g, 20 mmol) en 100 mL de CH₂Cl₂. La solución se dejó agitar hasta que el 3-bromo-6-nitro indol se disolvió y después se agregó cloruro de bencensulfonilo (3.1 mL, 24 mmol, 1.2 eq). La solución se dejó agitar durante
5 la noche. Lo precipitado se filtró, el cual se formó, lo precipitado se lavó con CH₂Cl₂, y los filtrados se recolectaron para proporcionar 6.83 g del compuesto del título. Los filtrados combinados secuencialmente se lavaron con 1 M HCl, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera. La
10 capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y después lo filtrado se concentró. Lo sólido resultante se hirvió en ~30 mL de CH₂Cl₂ y un poco de MeOH, se agregó 30 mL hexanos, se dejó enfriar, y después lo precipitado se filtró para proporcionar otros 1.3 g del compuesto del título. ¹H RMN
15 (DMSO-d₆) δ 8.74 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.58 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H, *J* = 2.2, 8.8 Hz), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H).

4-(1-bencensulfonil-6-nitro-1*H*-indol-3-il)-benzonitrilo (8)

20 Se preparó este compuesto a partir de 1-bencensulfonil-3-bromo-6-nitro-1*H*-indol, **7**, y ácido 4-cianofenilborónico usando el Método C descrito anteriormente para 4-(1-isopropil-6-nitro-1*H*-indol-3-il)-benzonitrilo **5**. Se purificó por precipitación a partir de EtOAc/hexanos. ¹H RMN
25 (DMSO-d₆) δ 8.78 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.73 (s, 1H), 8.17 (dd,

180

1H, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 8.14-8.11 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.97-7.92 (m, 4H), 7.72 (tt, 1H, $J = 1.3, 7.5$ Hz), 7.63-7.59 (m, 2H).

5 **4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (9)**

Se agregó 100 mL de 1 M TBAF en THF a una suspensión de 4-(1-bencensulfonil-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo **8** (14.3 g, 35 mmol) en 50 mL de THF. Se monitoreo la reacción por CCD. Si permaneció material de
10 partida, se agregó 1 M TBAF más en THF hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en 200 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y después se extrajo la solución resultante 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y los extractos se lavaron con bicarbonato acuoso
15 saturado, agua (2x), salmuera. La solución orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y después se removió el solvente orgánico para proporcionar un sólido. Lo sólido se redisolvió en ~400 mL de acetona con calentamiento y después se agregó ~100 mL hexanos hasta que se formó un
20 precipitado. La solución se dejó enfriar y después se recolectó lo precipitado. Lo filtrado se concentró y se redisolvió en ~300 mL de 50% acetona/hexanos con calentamiento. La solución se dejó enfriar y después se colocó en un congelador a -20 °C durante la noche. Se
25 recolectaron los cristales que se formaron. El rendimiento

181

combinado del compuesto del título es 6.71 g, 25.5 mmol, 72%.

EMBR (API ES-) = 262.0 (M-1).

2-Fluoro-4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (9F)

5 A. Se disolvió 2-Fluoro-4-bromobenzonitrilo (200 g, 990 mmol, 1.00 eq.) y triisopropil borato (228 g, 1188 mmol, 1.2 eq.) en 700 mL de THF y 1400 mL de tolueno. La mezcla se enfrió con un baño hielo seco/acetona a una temperatura interna de -75°C. Lentamente se agregó n-BuLi
10 (396 mL de una 2.5 M solución en hexanos) durante un periodo de 2 horas. Después que la adición se completó, se originó una suspensión delgada, rojo ligero. La solución se dejó agitar a -74 °C por 15 minutos, la solución se dejó calentar a -20 °C y después se apagó con 1500 mL de 2.5 M HCl. La
15 solución se dejó calentar a TA. Las capas se separaron, se extrajo la capa acuosa con EtOAc, se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar un sólido marrón ligero. Se trituró lo sólido con hexano y se transfirió a un embudo de
20 vidrio sinterizado. Se enjuagó con hexano una vez más para obtener un filtrado amarillo pálido. Se agitó lo sólido marrón ligero con CH₂Cl₂ frío y se filtró. Se enjuagó con un volumen pequeño de CH₂Cl₂ para proporcionar un sólido blancuzco y lo filtrado marrón. Se secó lo sólido en un horno
25 a vacío a 40°C y se secó para proporcionar 112g (679 mmol,

142

69%) de ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico como un sólido blancuzco.

B. 4-(1-Bencensulfonil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2-fluoro-benzonitrilo a partir de 1-bencensulfonil-3-bromo-6-nitro-1H-indol, **7**, y ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico usando el Método AA: Pd₂(dba)₃, [(t-Bu₃)PH]BF₄, K₂CO₃, THF, H₂O. Se purificó por precipitación a partir de EtOAc/hexanos. Se removió el grupo protector bencensulfonilo usando TBAF y THF como se describió para 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (**9**) anterior. EMBR (API ES-) = 280.0 (M-1).

4-(6-Nitro-1-piridin-3-il-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (10, R1 = piridina)

Método K. Se combinó 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, **9** (265 mg, 1.0 mmol), fosfato de potasio tribásico (513 mg, 2.4 mmol), yoduro de cobre (I) (38 mg, 0.2 mmol), y 2 mL de DMF en un vial de 4 mL. Se agregó 3-bromopiridina (120 µL, 1.2 mmol) y rac-trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (127 µL, 0.8 mmol). Se calentó la solución a 110 °C. La solución se dejó agitar durante la noche. La solución se dejó enfriar a TA, se aisló lo precipitado amarillo por filtración, y se lavó lo precipitado secuencialmente con DMF, 1:1 DMF:H₂O, H₂O, DMF, EtOAc, y después hexanos. Se secó lo precipitado bajo vacío para proporcionar 301 mg, 0.88 mmol, 88% del compuesto del título.

163

EMBR (API ES+) = 341.0 (M+H).

**4-[1-(3-Metil-butil)-6-nitro-1H-indol-3-il]-benzonitrilo (11,
R1= i-Pr)**

5 **Método L.** Se agregó Cs_2CO_3 (1.0 g, 1.88 mmol) a una
solución de 4-(6-Nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, **9**, (100
mg, 0.37 mmol) y bromuro de isopentilo (0.1 mL, 0.75 mmol) en
DMF (10 mL). Se agitó durante la noche a temperatura
ambiente. Se removió el solvente DMF para proporcionar un
10 sólido y se dividió lo sólido entre EtOAc y H_2O .
Secuencialmente se lavó la capa orgánica con H_2O y salmuera,
después la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 . Se filtró y se
removió el solvente dejando un sólido. Se purificó por
cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100%
15 EtOAc/hexanos) y se concentró a sequedad para proporcionar
180 mg (95%) del compuesto del título. EMBR (API ES+) =
334.3 (M+H).

**4-[1-(Ciano-metil-metilo)-6-nitro-1H-indol-3-il]-2-fluoro-
20 benzonitrilo.**

Método LL. Se agregó 2-Fluoro-4-(6-nitro-1H-indol-
3-il)-benzonitrilo (1.24 mmoles; 350 mg), carbonato de cesio
(3.61 mmoles; 1.18 g) y dimetilformamida (10 mL) a un
recipiente de reacción equipado con una barra agitadora. Se
25 agitó esta mezcla por 10 minutos a temperatura ambiente,

204

después se agregó éster ciano-metil-metil del ácido toluen-4-sulfónico (3.11 mmoles; 701 mg). Se agitó la mezcla resultante por 5 horas a 55°C. Se diluyó este material con agua (25 mL), salmuera (50 mL) y acetato de etilo (50 mL).

5 Se separaron los orgánicos y se extrajo la mezcla acuosa resultante con acetato de etilo (2X) y diclorometano que contiene 10% metanol (2x). Se combinaron los orgánicos y concentraron in vacuo a aproximadamente 1/2 volumen. Se lavó la mezcla resultante con agua y evaporó el solvente in vacuo.

10 Se trituraron los sólidos amarillos resultantes con diclorometano caliente. Se recolectaron los sólidos por filtración a vacío y se enjuagaron con 50% diclorometano/hexano para proporcionar el compuesto del título (196 mg, 47%) sólido amorfo amarillo. EM (IS-) m/e

15 333.0 (M - 1), 393.0 (M-1 + OAc).

4-(1-ciclopentil-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (11, R1 = ciclopentilo)

Método M. Se agregaron pelletillas de KOH (200 mg, 3.42 mmol) a una solución de 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, **9**, (150 mg, 0.57 mmol) en DMSO (10 mL). Después se disolvieron las pelletillas de KOH, se agregó ciclopentil tosilato (210 mg, 0.85 mmol) en DMSO (3 mL). Se dejó la mezcla de reacción agitar durante la noche a temperatura

20

25 ambiente. Se agregó adicionalmente ciclopentil tosilato (210

1469

mg, 0.85) y se dejó la mezcla de reacción agitar por otras 6 h. Se agregó aún más ciclopentil tosilato (210 mg, 0.85 mmol) y se dejó la mezcla de reacción agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se apagó la mezcla de reacción
5 resultante con 5N HCl/hielo. Se extrajo la mezcla de reacción apagada con EtOAc. Se lavaron los extractos de EtOAc con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se removi6 el solvente a partir de lo filtrado para proporcionar un sólido. Se purificó por cromatografía en
10 columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) y se recolectaron las fracciones y se removi6 el solvente para proporcionar 110 mg (58%) del compuesto del título. EMBR (API ES+) = 332.2 (M+H).

15 **4-[6-Nitro-1-(piridina-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]-benzonitrilo (14 R1 = 3-sulfonato de piridinilo)**

Método N. Se combinó 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, **9**, (290 mg, 1.1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (14 mg, 0.11 mmol), trietil amina (740 μL , 5.3 mmol), cloruro
20 de metileno (7.0 mL) y dimetilformamida (2.5 mL) en un matraz de 25 mL. Se agregó clorhidrato de 3-piridin sulfonil cloruro (283 mg, 1.32 mmol). La solución se dejó agitar durante la noche. Se aisló lo precipitado por filtración y se lavó lo precipitado 3x con cloruro de metileno para proporcionar 251
25 mg, 0.62 mmol, 56% del compuesto del título. EMBR (API ES+)

= 405.0 (M+H).

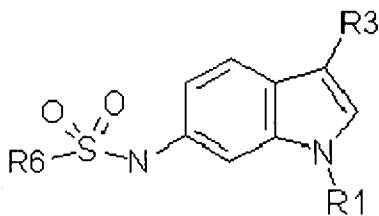
Una vez que se obtuvieron los intermediarios funcionalizados **10**, **11**, y **14** usando las rutas generales descritas anteriormente, el sustituyente 6-nitro puede ser
5 reducido a la amina, usando los procedimientos generales listados anteriormente por el Esquema de Reacción 1, es decir, **Métodos E-H**, y después la amina puede ser convertida a la alquil sulfonamida usando un cloruro de alquil sulfonilo apropiadamente seleccionado como se describió en el **Método I**
10 anterior, para proporcionar sulfonamidas de 6-alquilo deseadas **12**, **13**, y **15**.

Los compuestos ilustrados abajo en la Tabla 6 pueden ser preparados de conformidad a los procedimientos anteriores partiendo de los intermediarios 9, 9F, o 9C en el
15 Esquema de Reacción 2.

Tabla 6

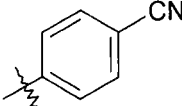
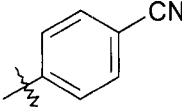
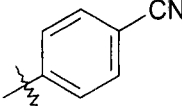
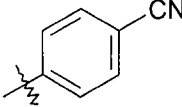
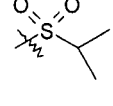
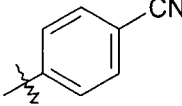
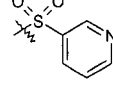
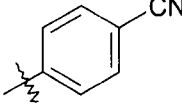
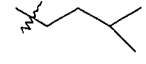
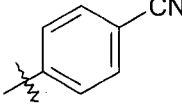
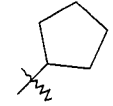
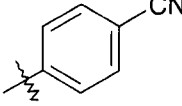
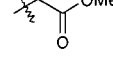
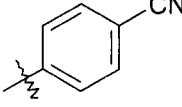
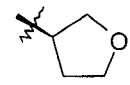
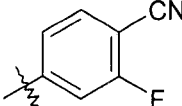
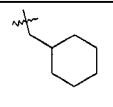
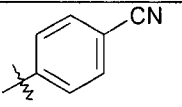
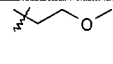
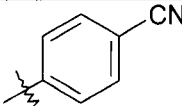
Compuesto Preparado a partir de los Intermediarios 9, 9C o 9F

20



25

287

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
26	<i>n</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-propil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	A, E, I	371.0 (M+NH ₄)
27	Et		Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-etil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	A, G, I	357.2 (M+NH ₄)
28	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	A, E, I	354.0 (M+H)
46	MeSO ₂ -		Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-metansulfonil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	N, F, I	388.0 (M-H)
54			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isopropansulfonil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	N, F, I	416.3 (M-1)
55			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(piridin-3-sulfonil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	N, F, I	451.2 (M-1)
57			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(3-metil-butil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	L, F, I	382.3 (M-H)
63			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-ciclopentil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	M, F, I	380.2 (M-H)
64			Me	éster metílico del ácido [3-(4-Ciano-fenil)-6-metansulfonilamino-indol-1-il]-acético	A, F, I	382.0 (M-H)
136			Me	N-[(R)-3-(4-ciano-3-fluorofenil)-1-tetrahidro-furan-3-il-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	LL, G, I	417.0 (M+MH ₄)
77			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-ciclohexilmetil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	L, F, I	406.0 (M-H)
229			Me	4-(1-(2-metoxietil)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo	LL ‡, F, I	368.3 (M-H)

188

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
230			Me	4-(1-(3-metoxipropan-2-il)-6-metansulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL, ‡ F, I	384.1 (M+H)
231			Me	4-(1-(S-3-metoxipropan-2-il)-6-metansulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, F, I * HPLC – A; 8.67 m	406.1 (M+Na)
232			Me	4-(1-(R-3-metoxipropan-2-il)-6-metansulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡ F, I * HPLC – A; 9.63 m	406.1 (M+Na)
234			Me	4-(1-(2-tetrahidrofuranilmetil)-6-metansulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	L, G, I, * HPLC – B; Rt = 2.87 m	368.3 (M-H)
235			Me	2-fluoro-4-(1-(S-3-metoxipropan-2-il)-6-metansulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, G, I	400.0 (M-H)
236			Me	4-(1-(3-tetrahidrofuranilmetil)-6-metansulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, G, I, * HPLC – C; Rt = 10.68 m	394.0 (M-H)
239			Me	2-fluoro-4-(1-(metilmercaptilmetil)-6-metansulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	L, G, I	388.0 (M-H)
240	<i>i</i> Pr		Me	E-(1-(N-Metoxiimino))-2-fluoro-4-(1-isopropil)-6-metansulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benceno	Q, ** Z-1, Z-2	402.0 (M-H)
241			Me	4-(1-(S-3-metilbutan-2-il)-6-metansulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, G, I	380.0 (M-H)
242			Me	4-(1-(R-3-metilbutan-2-il)-6-metansulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, G, I	380.0 (M-H)

189

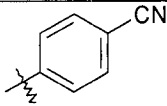
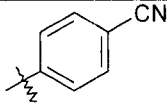
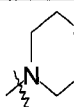
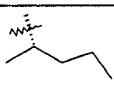
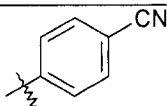
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
244			Me	3-Fluoro-4-(1-(R-3-metilbutan-2-il)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo	***	398.2 (M-H)
245			Me	3-Fluoro-4-(1-(R-3-metilbutan-2-il)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo	LL ‡, G, I HPLC-D Rt = 2.894 m	398.2 (M-H)
247			Me	4-(1-(4-tetrahidropiranyl)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo	***	394.0 (M-H)
68			Me	éster metílico del ácido 3-(4-Ciano-fenil)-6-metansulfonilamino-indol-1-carboxílico	***	387.0 (M+NH 4)
29			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	A, E, I	366.3 (M-H)
248			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(propan-2-sulfonil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	N, F, I	416.3 (M-H)
249			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(3-metoxi-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	K, F, I	435.0 M+NH4
72			Me	N-[1-Bencil-3-(4-ciano-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	A, G, I	419.0 (M+NH 4)
250			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-piridin-3-il-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	K, F, I	389.0 (M+H)
255			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(1-etil-propil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	L, F, I	382.1 (M+H)
256			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-6-il]-metansulfo namida	B, F, I	403.0 (M+H)

Ado

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
257			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-ciclopropansulfonil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	N, F, I	433.3 (M+NH ₄)
258			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(4-metoxi-bencensulfonil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	N, F, I	499.0 (M+NH ₄)
259			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(3-metoxi-bencensulfonil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	N, F, I	499.0 (M+NH ₄)
260			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-((R)-1-piridin-2-il-etil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, F, I	435.0 (M+H)
261			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-(ciano-metil-metil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	LL, F, I	381.2 (M-H)
262			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-(1-metil-but-2-inil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, G, I	394.2 (M-H)
263			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(1-ciclopropil-etil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, F, I	378.0 (M-H)
264			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(1-ciclopropil-etil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, F, I	378.0 (M-H)
265			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-diciclopropilmetil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, F, I	404.0 (M-H)
266			Me	N-[(R)-3-(4-Ciano-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	LL, G, I	380.11 (M-H)
267			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(1-ciclopentil-etil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, F, I	406.0 (M-H)

ml

5

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
98	<i>i</i> -Pr		CF ₃	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-C,C,C-trifluoro-metansulfonamida	(A, B or L) F, I	406.2 (M-H)
100	<i>i</i> -Pr			[3-(4-ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido morfolin-4-sulfónico	(A, B or L) F, I	423.0 (M-H)
301			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-((S)-1-metil-butil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	BB, F, I	398.0 (M-1)

† A menos que se note lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de espectro de masa.

10 ‡ Prep. Método de preparación que se refiere a los Esquemas 1-6 y las descripciones experimentales acompañantes.

‡ Se preparó el reactivo de tosilato de conformidad con el procedimiento para 3-metil-2-(4-metilfenilsulfoniloxi)butano abajo en el Ejemplo 224.

15 * CLAR-A: Quiracel OJ-H; 30% IPA/CO₂; 10 ml/m
 CLAR-B: Quiracel AD-H; 30% MeOH/CO₂; 5 ml/m
 CLAR-C: Quiracel AD-H; 0.2% DMEA/3A EtOH; 0.6 ml/m
 CLAR-D: Quiracel AD-H; 0.2% DMEA/3A EtOH; 1 ml/m

** Véase Métodos Z-1 y Z-2 abajo

20 *** Véase la Descripción Experimental abajo.

Además a los compuestos preparados de conformidad con los procedimientos generales descritos anteriormente usando los métodos y rutas en los Esquemas de Reacción 1-4, los siguientes ejemplos se pueden preparar por los
 25 procedimientos descritos en este documento.

102

Ejemplo 289. N-[3-(5-ciano-4-fluoro-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida

Se calentó una mezcla de N-[3-(4-Cloro-5-ciano-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida

5 (Ejemplo 118) (0.15g, 0.381 mmol) y CsF (0.324g, 2.13 mmol) en DMSO (5 ml) a 150°C por 6 horas bajo N₂. La mezcla se enfrió a 21°C y se diluyó con EtOAc. Se lavó la mezcla con agua, salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se filtró el material y se concentró a sequedad. Se purificó el producto crudo por
10 cromatografía de fase inversa para proporcionar 5mg del compuesto del título. MS: 378.0 (MH+)

Ejemplo 290. 2-Fluoro-4-(1-isopropil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-tiobenzamida:

15 Se agregó una gota de di-isopropiletilamina y una gota de agua a N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (100 mg, 0.27 mmol) en 10 mL de dimetoxi éter. Se calentó a reflujo, seguido por adición de éster O,O'-dietilo del ácido ditiofosfórico (151 mg, 0.81
20 mmol), y se sometió a reflujo en un tubo sellado durante la noche. Se evaporó el solvente. La purificación del residuo usando cromatografía de gel de sílice eluido con EtOAc y gradiente de hexano para proporcionar 99 mg (91%) del producto deseado.

143

Ejemplo 211. N-[1-isopropil-3-(5-etinil-piridin-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida

A. N-[1-isopropil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida puede ser
5 preparado usando el Método CC descrito anteriormente a partir de 2-bromo-5-etinil trimetil silano piridina y N-[1-Isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dióxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida.

B. Se agregó carbonato de potasio (208 mg, 1.5
10 mmol) a N-[1-isopropil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (63 mg, 0.15 mmol) en MeOH (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente por una hora. Se evaporó el solvente. La purificación del residuo crudo usando cromatografía de gel de sílice proporcionó 14 mg (27%
15 de rendimiento) del producto deseado.

Ejemplo 194. N-[3-(4-Etinil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida

Se agregó N-[1-isopropil-3-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida
20 (0.223 mmoles; 95.0 mg, preparado similarmente a N-[1-isopropil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida), diclorometano (4.0 mL), metanol (4.0 mL); seguido por Carbonato de potasio (1.119 mmoles; 154.6
25 mg) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra

nd

agitadora. Se agitó el material resultante por 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua y se acidificó a pH de 6-7 con 1N HCl. Se diluyó la mezcla acuosa resultante con salmuera y se extrajo con diclorometano. Se
5 concentró la mezcla resultante in vacuo y después se purificó el material resultante en un cromatotrón (placa de gel de sílice 2MM; se cargó CH₂Cl₂; se corrió gradiente 30%-50% de acetato de etilo en hexanos) para obtener el producto deseado como un sólido cristalino amarillo ligero, 50 mg (63%). EM
10 (IS+) m/e 353.0 (M + 1).

Ejemplo 243. N-[3-(4-Ciano-fenil)-6-metansulfonilamino-indol-1-il]-N-metil-acetamida

A. Se agregó NaH (98 mg, 2.47 mmol) a 4-(6-nitro-
15 1H-indol-3-il)-benzonitrilo (500 mg, 1.9 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C bajo N₂ y se agitó por 30 min adicionales a temperatura ambiente. Se agregó exceso de solución de éter NH₂Cl preparada de conformidad con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2004, 69 (4), 1369, y se agitó por una hora. Se
20 agregó 10% bisulfito de sodio y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos de EtOAc con 10% bisulfito de sodio dos veces y se secaron sobre MgSO₄. Se evaporó el solvente para proporcionar 4-(1-amino-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo.

B. Se agregó anhídrido acético (214 mg, 2.1 mmol)
25 a una mezcla de 4-(1-Amino-6-nitro-1H-indol-3-il)-

145

benzonitrilo (400mg, 1.4 mmol) y di-isopropiletilamina (194 mg, 2.1 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (2mg) en DMF (20 mL) y se agitó por 3 h. Se agregó adicionalmente anhídrido acético (214 mg, 2.1 mmol) y di-isopropiletilamina (194 mg, 2.1 mmol) y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. Se purificó el residuo crudo usando cromatografía de gel de sílice para proporcionar 170 mg (38% rendimiento) de N-[3-(4-Ciano-fenil)-6-nitro-indol-1-il]-acetamida.

C. Se agregó NaH (26 mg, 0.64 mmol) a una solución de N-[3-(4-Ciano-fenil)-6-nitro-indol-1-il]-acetamida (170 mg, 0.53 mmol) en DMF (30 mL) a 0°C. Después de la agitación por 30 min, se agregó MeI (170mg, 0.64 mmol). Se agregó adicionalmente NaH (26 mg, 0.64 mmol) se agitó por 30 min, después se agregó MeI (170 mg, 0.64 mmol) y se agitó por 1 h. Se agregó agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. La purificación del residuo crudo usando cromatografía de gel de sílice proporcionó 108 mg (61% rendimiento) del producto deseado.

D. El uso del procedimiento general de reducción catalítica (Método F) y mesilación (Método I) descrito anteriormente proporcionó N-[3-(4-ciano-fenil)-6-metansulfonilamino-indol-1-il]-N-metil-acetamida.

Ad6

Ejemplo 68. Éster metílico del ácido 3-(4-Ciano-fenil)-6-metansulfonilamino-indol-1-carboxílico

Se combinó 4-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)-benzonitrilo, 9, 4-dimetilaminopiridina, trietil amina, cloruro de metileno y dimetilformamida. Se agregó cloroformiato de metilo. La solución se dejó agitar hasta que el material de partida se consumió durante la noche. Se aisló lo precipitado por filtración y lo precipitado se lavó con 10% DMF en cloruro de metileno y después cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. Una vez que el intermediario nitro funcionalizado deseado se obtuvo, el Método F puede ser usado para reducir la amina y después la amina puede ser convertida a metil sulfonamida usando cloruro de metil sulfonilo como se describió en **Método I** anteriormente para proporcionar 6-metil sulfonamidas deseadas.

Ejemplo 247. 4-(1-(4-tetrahidropiranyl)-6-metansulfonilamino-1*H*-indol-3-il)-benzonitrilo

A. 4-(4-metilfenilsulfoniloxi)tetrahidropirano:

Se agregó TsCl (22.33 g, 117.1 mmol) y DMAP (0.55 g, 4.5 mmol) a una mezcla de 4-hidroxitetrahidropirano (9.2 g, 90.08 mmol), piridina (10.93 ml, 135.12 mmol), y cloruro de metileno (180 ml). Se agitó la mezcla por 7 días, después se agregó hexanos (360 ml), y se filtró. Se recolectó lo filtrado y se lavó secuencialmente con 5N HCl, y salmuera. Se

M

secó sobre MgSO_4 , se removieron los sólidos por filtración y lo filtrado se concentró. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno/hex 5-30%) para proporcionar el producto como un aceite (20.75 90%). $^1\text{HRMN}$ (CDCl₃): δ 1.70-1.91 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, 8.8 Hz), 7.80 (d, 2H, 8.8 Hz).

B. 4-(1-(4-tetrahidropiranyl)-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo: Se agregó Cs_2CO_3 (2.54 g, 7.8 mmol) a una mezcla de 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (1.591 g, 6 mmol), 4-(4-metilfenilsulfonilo)tetrahidropirano (2 g, 7.8 mmol) en DMF (25 ml) y bajo atmósfera N_2 ; se calentó la mezcla resultante a 60°C por 14 horas. Después del enfriamiento, la reacción se vertió en hielo/agua (200 ml) y 5N HCl (6 ml), se sonicó, y se filtró con Et_2O , se lavó para proporcionar una mezcla 1:1 del compuesto del título : material de partida como un sólido rojo marrón (1.202 g).

C. Usando los **Métodos G y I** generales descritos anteriormente se proporciona el compuesto del título.

nad

Ejemplo 244. 3-Fluoro-4-(1-(R-3-metilbutan-2-il)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo y Ejemplo 2453. Fluoro-4-(1-(S-3-metilbutan-2-il)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo

5 **A. 3-Metil-2-(4-metilfenilsulfoniloxi)butano.**

Secuencialmente se agregó TsCl (12.405 g, 65.07 mmol) y DMAP (0.305 g, 2.503 mmol) a una mezcla de 3-metil-2-butanol (4.412 g, 50 mmol), piridina (8.1 ml, 100.19 mmol), y cloruro de metileno (40 ml). Se agitó la mezcla por 20 h, se agregó
10 hex (40 ml), y se filtró con cloruro de metileno lavado. Se lavó lo filtrado combinado con 5N HCl (15 ml) y salmuera; después se secó sobre MgSO₄. Se concentró lo filtrado y se purificó por cromatografía (50-70% cloruro de metileno /hex)
15 para proporcionar el compuesto del título como un aceite (9.15 g, 75%). CL: Rt = 4.182 m (C18 capilarmente, 80:20 MeOH/H₂O; 0.5 g/L NH₄OAc, 300 nm, 1 ml/m). ¹HRMN (DMSO-d₆): δ 0.75 (m, 6H), 1.10 (d, 3H, 7.8 Hz), 1.70 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.39 (m, 1H), 7.46 (d, 2H, 8.8 Hz), 7.77 (d, 2H, 8.8 Hz).

20

B. 4-(1-(3-metilbutan-2-il)-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo: Una mezcla de 3-metil-2-(4-metilfenilsulfoniloxi)butano (15.08 g, 62.226 mmol) y DMF (50 ml) se agregó vía una bomba de jeringa a proporción de 20
25 mL/h por un tiempo de adición total de 2.5 h a 50°C una

mgd

mezcla del Intermediario **9**, 3-bromo-6-nitro-1H-indol, (10.00 g, 41.485 mmol), Cs₂CO₃ (27.04 g, 82.991 mmol, 2.0 eq), y DMF (100 ml), bajo N₂. La reacción se agitó por 24 horas a 50°C. Después del enfriamiento, se diluyó la reacción con EtOAc y
5 1N HCl, después se lavó con agua (3X), salmuera, y después se secó sobre MgSO₄. Se removieron los sólidos por filtración y lo filtrado se concentró. Se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título como una pasta amarilla (9.83 g, 76%). CL-EM: 352.0 (M+H).

10 C. Siguiendo los Métodos generales G y I descritos anteriormente para proporcionar el compuesto del título. Los isómeros pueden ser separados por columna quirál: CLAR-D: Quiralcel AD-H; 0.2% DMEA/3A EtOH; 1 ml/m.

15 **Ejemplo 121. [3-(5-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida**

A. éster etílico del ácido 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico: Se roció una solución agitada de éster etílico del ácido 5-
20 Tributilestananil-2H-pirazol-3-carboxílico (47.7 g, 111 mmol), 3-Bromo-1-isopropil-6-nitro-1H-indol (30.0 g, 106 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (3.72 g, 5.30 mmol) en DMF (400 mL) con argón por 20 minutos. Después de este tiempo, se agitó la mezcla a 150 °C por 1.25 h. Se
25 enfrió la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluyó

200

con acetato de etilo (2 L), se filtró a través de tierra diatomácea y se lavó la almohadilla filtrada con acetato de etilo (1 L). Se lavó lo filtrado con agua (3 x 3 L) después salmuera (3 L); se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y
5 lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna (sílice, 9:11 acetato de etilo/heptano a 1:1 acetato de etilo/heptano) para proporcionar éster etílico del ácido 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (17.4 g, 48%)
10 como un sólido naranja: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (br s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

15

B. Amida del ácido 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico: Se trató éster etílico del ácido 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (18.5 g, 54.0 mmol) con a una solución 7 M de amoníaco en metanol a 125°C por 20 h (5 lotes, 3.18 g-5.30 g, 200 mL de solución de amoníaco cada uno). Se combinaron todos los lotes y se concentraron bajo presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido por ebullición de THF (700 mL), se trató con 1,2-dicloroetano (300 mL) y se concentró bajo
20 presión reducida para proporcionar amida del ácido 5-(1-
25

201

Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico

(18.0, >100%) como un sólido naranja: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , observado as una mezcla de rotámeros a temperatura ambiente) δ 13.46 (m, 1H), 8.65-8.60 (m, 1H), 8.40 (m, 0.5H, 5 rotámero), 8.29 (s, 0.5H, rotámero), 8.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5H, rotámero), 8.06-8.01 (m, 1.5H, rotámero), 7.92 (br s, 0.5H, rotámero), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (s, 0.5H, rotámero), 5.08 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

10

C. 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-

pirazol-3-carbonitrilo: Se hace reaccionar una mezcla de amida del ácido 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (18.0 g, 54.0 mmol) y oxicloruro fosforoso (1 Kg) a 100 °C por 30 min. Después de este tiempo, 15 se concentró la reacción bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se apagó cuidadosamente con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (1.5 L). Se vertió la mezcla sobre acetato de etilo (1 L), se filtró a través de tierra diatomácea y se enjuagó la almohadilla con 20 acetato de etilo (500 mL). Se secó la capa orgánica de lo filtrado sobre sulfato de sodio, se filtró y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-(1-

Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo

(16.0 g, 100%) como un sólido amarillo: ^1H RMN (300 MHz, 25 DMSO- d_6) δ 14.19 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09

702

(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

D. 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-

5 **pirazol-3-carbonitrilo y 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo:** Se trató una solución agitada de 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo (16.0 g, 54.0 mmol) en THF (500 mL) a 0 °C con una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF
10 (81.0 mL, 81.0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 0 °C por 10 min. Después de este tiempo, se trató la reacción con yodometano (15.3 g, 108 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 2 d. Después de este tiempo, se apagó la reacción con agua (100 mL), se diluyó con acetato de
15 etilo (1.5 L) y se lavó con salmuera (1.5 L). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (500 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (sílice, 1:3 acetato
20 de etilo/hexanos a 1:1 acetato de etilo/hexanos, después nuevamente, sílice, 7:3, cloruro de metileno /hexano a cloruro de metileno) para proporcionar 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo (2.77 g, 17%) como un sólido naranja: pf 244-246 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)
25 δ 8.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.10

(dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); m/z 310 $[M + H]^+$ y 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (9.92 g, 59%) como un sólido amarillo:
5 ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

10 **E. 5-(6-Amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo:** Se preparó usando el Método G Se purificó vertiendo la reacción cuidadosamente en una solución agitada de bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 L), Se diluyó con acetato de etilo (1 L) y se agitó por 15 min. Se
15 filtró la mezcla resultante a través de tierra diatomácea. Se separaron la capa orgánica de lo filtrado y se lavó con agua (3 $\times$ 1 L) después salmuera (1 L). Se secó la solución resultante sobre sulfato de sodio, se filtró y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-(6-Amino-
20 1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (2.03 g, cant.) como una espuma amarilla: ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

204

D. **[3-(5-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida.** Se preparó usando el Método I. Se purificó por cromatografía (sílice, 1:1 acetato de etilo/hexanos a acetato de etilo) después se cristalizó a partir de cloruro de metileno/hexanos (x2) para proporcionar N-[3-(5-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (1.96 g, 79%) como un sólido blanco: pf 189-191 °C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 6H); m/z 358 [M + H]⁺.

Ejemplo 124 **N-[3-(5-Ciano-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida**

A. **2-Etil-5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo y 1-Etil-5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo**

Se trató una solución agitada de 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo (0.400 g, 1.35 mmol) en DMF (10 mL) con una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (0.065 g, 1.62 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 5 min. Después de este tiempo, se trató la reacción con yodometano (0.295 g, 1.89 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura

205

ambiente por 3 h. Después de este tiempo, se apagó la
reacción cuidadosamente con agua (5 mL), se diluyó con
acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (3 × 100 mL)
después salmuera (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se
5 secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión
reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía
en columna (sílice, 1:9 acetato de etilo/hexanos a 1:4
acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 2-Etil-5-(1-
isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo
10 (0.195 g, 45%) como un sólido naranja: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)
 δ 8.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.10
(dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.82
(m, 1H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.63 (m, 9H) y 1-Etil-5-
(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo
15 (0.129 g, 30%) como un sólido amarillo: ^1H RMN (300 MHz,
 CDCl_3) $\square$ 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz,
1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H),
4.86 (m, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.66 (d, $J = 6.9$ Hz,
6H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

20

**B. 5-(6-Amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-etil-1H-
pirazol-3-carbonitrilo**

Se agitó una solución de 1-Etil-5-(1-isopropil-6-
nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0.127 g,
25 0.393 mmol) y dihidrato cloruro de estaño(II) (0.887 g, 3.93

706

mmol) en DMF (2.5 mL) a 70 °C por 1 h. Después de este tiempo, se vertió la reacción cuidadosamente en una solución agitada de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se agitó por 15 min.

5 Se filtró la mezcla resultante a través de tierra diatomácea. Se separó la capa orgánica de lo filtrado y se lavó con agua (3 x 50 mL) después salmuera (50 mL). Se secó la solución resultante sobre sulfato de sodio, se filtró y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar **5-(6-Amino-**

10 **1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-etil-1H-pirazol-3-carbonitrilo** (0.126 g, cant.) como una espuma amarilla. Se usó la espuma sin purificación adicional.

C. N-[3-(5-Ciano-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-

15 **isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida.** Se agitó una solución de **5-(6-Amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-etil-1H-pirazol-3-carbonitrilo** (0.126 g, 0.393 mmol), piridina (0.062 g, 0.786 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.068 g, 0.590 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) a temperatura ambiente

20 por 2.5 h. Después de este tiempo, se purificó la reacción directamente por cromatografía (sílice, cloruro de metileno a 1:9 acetato de etilo/cloruro de metileno) después se secó por congelamiento a partir de acetonitrilo/agua para proporcionar **N-[3-(5-Ciano-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-**

25 **il]-metansulfonamida** (0.132 g, 90%) como un sólido

207

ligeramente púrpura: pf 144-145 °C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆..
δ .60 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45
(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz,
1H), 4.73 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H),
5 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS
(Método 4) >99%, 6.96 min, m/z 372 [M + H]⁺.

Ejemplo 270 N-[3-(4-Formil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida

10 **Método Z-1.** Se colocó N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (500 mg, 1.41 mmol), hidrato hiposulfito de sodio (311 mg, 3.53 mmol) y níquel Raney (50% soln en agua, 700 µL, 2.96 mmol) en un matraz de fondo redondo después se agregó agua (6 mL), ácido
15 glacial acético (12 mL) y piridina (12 mL). Se calentó a 50 °C, y se agitó por 1.5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente; se diluyó con agua (10 mL); y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Se combinaron las capas orgánicas, y se lavaron con bicarbonato de sodio saturado,
20 agua (x3) y salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea sobre sílice (2-50 % acetato de etilo en hexanos) para proporcionar N-[3-(4-formil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida (413.1 mg, 82%). EMBR (API ES-) =
25 355.0 (M-H).

Ejemplo 94 N-{3-[4-(Hidroxiimino-metilo)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il}-metansulfonamida

Método Z-2. Se colocó N-[3-(4-formil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida y clorhidrato de hidroxil amina en un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno. Se agregó etanol (10 mL), tetrahidrofurano (10 mL) y piridina. Se calentó a 60 °C, y se agitó por 2 horas. Se diluyó con acetato de etilo (20 mL), y se lavó con 1N ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in vacuo. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea sobre sílice (5-40 % acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar N-{3-[4-(Hidroxiimino-metilo)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il}-metansulfonamida (241.1 mg, 69 %). EMBR (API ES+) = 372.0 (M+H).

Ejemplo 271 N-[3-(3-Formil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida

Se preparó de conformidad con el Método Z-1 en sustancialmente la misma manera como N-[3-(4-formil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, 7.5 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, 8.4 Hz), 7.72 (d, 1H, 7.5 Hz), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.62-4.69 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.48 (d,

nd

6H, J = 6.6 Hz).

Ejemplo 272 N-{3-[3-(Hidroxiimino-metilo)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il}-metansulfonamida

5 Se preparó de conformidad con el Método Z-2 en sustancialmente la misma manera como N-{3-[4-(hidroxiimino-metilo)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il}-metansulfonamida. EMBR (API ES+) = 372.0 (M+H).

10 **Ejemplo 300 1-N-hidroxiiminil-2-fluoro-4-(1-(isopropil)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benceno**

A. 1-formil-2-fluoro-4-(1-(isopropil)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benceno: Se preparó de conformidad con Método Z-1 partiendo de 2-fluoro-4-(1-
15 (isopropil)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo. Se purificó usando cromatografía (cloruro de metileno a 5% EtOAc/cloruro de metileno) del residuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (156 mg, 78%). CL-EM: 375.1 (M+H).

20 **B.** Se preparó de conformidad con el Método Z-2 partiendo de 1-formil-2-fluoro-4-(1-(isopropil)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benceno. Se purificó cristalizando a partir de hex/MeOH/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido
25 ligeramente amarillo (106 mg, 71%).

20

Ejemplo 52 (S)-N-[1-sec-Butil-3-(5-formil-tiofen-2-il)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida

Se preparó de conformidad con el procedimiento para 1-N-hidroxiiminil-2-fluoro-4-(1-(isopropil)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benceno usando los reactivos apropiados para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (95%).

Ejemplo 275 [3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido Propan-2-sulfínico

A. Se enfrió una mezcla de disulfuro de isopropilo (3.77 g, 25.1 mmol) en ácido acético (2.90 mL) con salmuera/baño de hielo en un matraz de fondo redondo de 50 mL ajustado con una trama de 5 M de hidróxido de sodio, y se agregó por goteo durante un periodo de 30 min cloruro de sulfurilo (10.5 g, 77.8 mmol). Se dejó la mezcla resultante agitar por 3 h. Se removió el baño enfriante y se agitó la reacción a temperatura ambiente por 2 horas después a 35 °C por adicionalmente 1 hora. Se purgó el sistema con argón por 25 min y se concentró bajo presión reducida a 45 °C para proporcionar cloruro de isopropil sulfinilo (6.37 g, 100%) como un aceite amarillo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ d 3.30 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

B. Se enfrió una mezcla de 1-Isopropil-3-(4-ciano-

211

3-fluoro-fenil)-1H-indol-6-ilamina (0.442 g, 1.51 mmol) y trietilamina (0.306 g, 3.02 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) en a salmuera/baño de hielo bajo argón y se trató con una solución de cloruro de isopropil sulfonilo (0.210 g, 1.66 mmol) en cloruro de metileno y la mezcla resultante se agitó en el baño enfriante por 30 min. Después de este tiempo se diluyó la reacción con cloruro de metileno (40 mL); se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (50 mL), después agua (50 mL), después salmuera (50 mL); y se secó sobre sulfato de sodio. Se removieron los sólidos por filtración; el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se trituró el residuo sometiendo a ebullición con cloruro de metileno ($\times 3$) después sometiendo a ebullición acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0.212 g, 37%) como un sólido blanco: pf 173-175 °C desc; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ESI EM m/z 382 $[\text{M} + \text{H}]^+$; m/z 294 $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_3\text{H}_6\text{OS}]^+$; HPLC (Método 2) >99% (AUC), $t_R = 17.1$ min.

Ejemplo 276 2-Fluoro-6-metil-4-(1-(isopropil)-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo.

A. Alcohol 2-hidroxi-3-fluoro-5-bromobencílico. Se

212

agregó NaBH_4 (4.042 g, 106.84 mmol). durante 30 minutos a una mezcla de 2-hidrox-3-fluoro-5-bromobenzaldehído (19.5 g, 89.037 mmol) y MeOH (445 ml) mantenido a 0 °C. Se calentó la reacción a TA, y se agitó por 14 h. Parcialmente, se removió el solvente y se diluyó con EtOAc (500 ml). Se acidificó la mezcla resultante con 1N HCl, y se dividió. Se lavó la capa orgánica con salmuera; se secó sobre MgSO_4 se removieron los sólidos por filtración; y lo filtrado se concentró para proporcionar un sólido blanco. Se recrystalizó el sólido a partir de Et_2O /cloruro de metileno/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (15.0 g, 76.2%). CL-EM: 218.9 (A+H), 220.9 (A+2+H).

B. 2-hidrox-3-fluoro-5-bromotolueno. Se agregó $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (7.54 ml, 60 mmol) a una mezcla de alcohol 2-hidrox-3-fluoro-5-bromobenzílico (6.63 g, 30 mmol), Et_3SiH (23.96 ml, 150 mmol), y cloruro de metileno (120 ml) mantenido a 0 °C. Se agitó la reacción por 10 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente por 6 horas. Se agregó Et_3SiH (11.98 ml, 75 mmol) y $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (1.88 ml, 15 mmol) y se agitó por otras 8 horas. Se repite si es necesario. Cuando la reacción se completa se vierte en hielo/agua. Se agregó un mínimo de Et_2O para disolver el sólido y se dividió. Se lavó la capa orgánica con salmuera; se secó sobre Na_2SO_4 ; se removieron los sólidos por

filtración; y lo filtrado se concentró. Se cristalizó a partir de cloruro de metileno/hexanos a -20°C , después cromatografía (120 SiO_2 , hexanos 30% cloruro de metileno/hex) para proporcionar el compuesto del título como un sólido
5 blanco (3.71 g, 50.5%; $R_f = 0.2$ [30%/hex]).

C. Se trató 2-hidroxi-3-fluoro-5-bromotolueno usando el Método D anterior, para proporcionar el compuesto del título. $R_f = 0.43$ (cloruro de metileno). EM-AP+: 328.1246
10 (M+H).

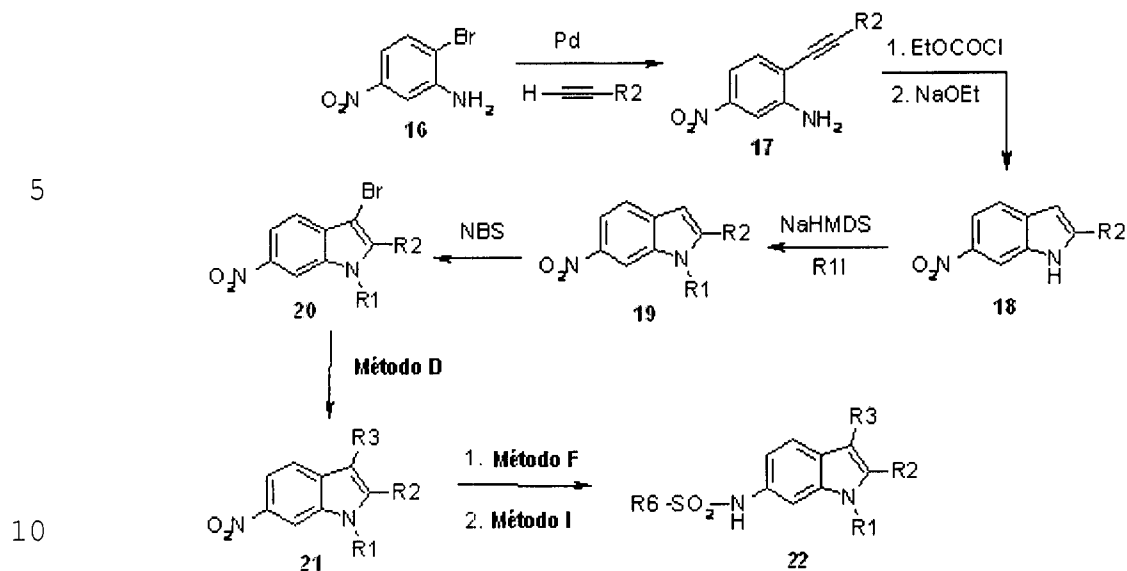
El siguiente Esquema de Reacción 4 ilustra una ruta sintética general para proporcionar la funcionalización deseada en la posición C2 indol. Se entenderá que aquellos
15 expertos en la técnica pueden usar rutas sintéticas alternativas para proporcionar los mismos o similares compuestos.

20

25

24

Esquema de Reacción 4



5-nitro-2-prop-1-inil-fenilamina (17, R2 = Me)

Se agitó una mezcla de 2-bromo-5-nitroanilina **16** (2.81 g, 12.95 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.45 g, 0.65 mmol), y yoduro de cobre (I) (0.12 g, 0.65 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL) bajo atmósfera inerte. Se saturó la mezcla con gas de propino, después se agregó trietil amina (3.6 mL, 25.90 mmol), se selló el recipiente, y se agitó a temperatura ambiente 14 horas. Se concentró la mezcla in vacuo, se suspendió en 100 mL dietiléter, se agregó celite, y se filtró. Lo filtrado se concentró in vacuo y se cromatografió el residuo sobre sílice gel, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1 v/v) para proporcionar el compuesto del título, 1.75 g (76%). EMBR (API ES+) = 177.0

215

(M+H).

2-Metil-6-nitro-1H-indol (18, R2 = CH₃)

Se enfrió una mezcla de hidruro de sodio (60% de
5 dispersión en aceite, 0.33 g, 8.19 mmol) en DMF anhidro a 0°C
bajo atmósfera inerte. Se agregó 5-nitro-2-prop-1-inil-
fenilamina **17** (1.31 g, 7.44 mmol) en 10 mL DMF y se agitó 5
minutos. Se agregó cloroformiato de etilo (0.78 mL, 8.19
mmol), se calentó a temperatura ambiente, y se agitó 2 horas.
10 Se apagó la reacción con bicarbonato de sodio acuoso
saturado, se agregó acetato de etilo, y se lavó con
bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por salmuera
acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de
sodio, se filtró, y se concentró in vacuo. Se agregó al
15 residuo una solución de etóxido de sodio en etanol (0.6 M, 50
mL, 0.30 mmol) y se sometió a reflujo 14 horas. Se enfrió a
temperatura ambiente y se concentró in vacuo. Se disolvió
nuevamente el residuo en éter dietílico y se lavó con
bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por salmuera
20 saturada acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de
sodio, se filtró, se concentró in vacuo, y se cromatografió
el residuo sobre sílice gel, eluyendo con hexanos/acetato de
etilo (9:1) para proporcionar el compuesto del título, 0.79 g
(60%). EMBR (API ES-) = 175.0 (M-H).

216

1-Etil-2-metil-6-nitro-1H-indol (19, R1 = CH₂CH₃, R2 = CH₃)

Se enfrió una solución de 2-metil-6-nitro-1H-indol, **18** (0.31 g, 1.76 mmol) en DMF anhidro (5 mL) bajo atmósfera inerte a 0 °C. Se agregó hexametildisilazida de sodio (1.0M en THF, 1.9mL, 1.9 mmol) y se agitó 5 minutos. Se agregó yodometano (se filtró a través de alúmina básica) (0.43 mL, 5.28 mmol), se calentó a temperatura ambiente, y se agitó 2 horas. Se apagó la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se agregó acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró in vacuo. Se cromatografió sobre sílice gel usando hexanos/acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto del título, (0.36 g, 100%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.47 (s, 3H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.23 (s, 3H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.9, 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

3-Bromo-1-etil-2-metil-6-nitro-1H-indol (20, R1 = CH₂CH₃, R2 = CH₃)

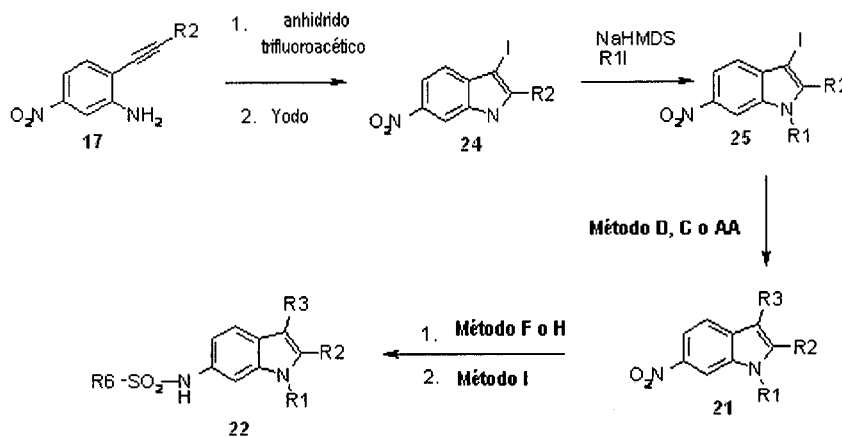
Se agitó una solución de 1-etil-2-metil-6-nitro-1H-indol, **19** (0.36 g, 1.76 mmol) y N-bromosuccinamida (0.31 g, 1.76 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente por 14 horas. Se apagó la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se agregó acetato de

217

etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró in vacuo. Se cromatografió sobre sílice gel usando hexanos/acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto del título y se 1-etil-2-metil-6-nitro-1*H*-indol (0.37 g) sin reaccionar en una mezcla 4:1 la cual puede ser usada en la etapa subsecuente sin purificación adicional. EMBR (API ES+) =: 283, 285 (M, M+2H).

Indoles alternativamente deseados funcionalizados en la posición C2, pueden ser preparados de conformidad con los procedimientos generales en el siguiente Esquema de Reacción. Se entenderá que aquellos expertos en la técnica pueden usar rutas sintéticas alternativas para proporcionar los mismos o similares compuestos.

Esquema de Reacción 5



218

Etil-3-yodo-6-nitro-1H-indol (24) (R2 = Et)

Se agregó una solución de 2-but-inil-5-nitro-fenilamina (2.98 g, 15.68 mmol) en THF anhidro (100 mL) 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina seguido por anhídrido trifluoroacético anhídrido (2.7 mL, 19.61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Se apagó la reacción con 1N HCl y se agregó acetato de etilo. Se extrajo la capa orgánica 2x 1N HCl, 1x salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró in vacuo, y se disolvió nuevamente en acetonitrilo anhidro (150 mL). Se agregó a la solución carbonato de potasio (6.49 g, 47.04 mmol) y se enfrió a 0°C. Se agregó yodo (11.94 g, 47.04 mmol) y se agitó a 0°C por 30 min. Se apagó la reacción con 1M tiosulfato de sodio (100 mL) y se agregó agua (250 mL). Se agitó la mezcla 30 min., después se filtró y se enjuagó con agua para proporcionar 3.94 g (80%) del compuesto del título.

1,2-Dietil-3-yodo-6-nitro-1H-indol (25) (R1, R2 = Et)

Se agregó a una solución de 2-etil-3-yodo-6-nitro-1H-indol (0.30 g, 0.95 mmol) en DMF anhidro (5 mL) hexametildisililamida de sodio (1.0M en THF, 1.0 mL, 1.00 mmol) por goteo seguido por yoduro de etilo (0.23 mL, 2.85 mmol) y se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Se apagó la reacción con 1N HCl y se agregó acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica 2x 1N HCl, 1x salmuera. La capa orgánica se

219

secó sobre sulfato de sodio, se concentró in vacuo, y cromatografía instantánea con 20% acetato de etilo hexano para proporcionar 0.28 g (86%) del compuesto del título.

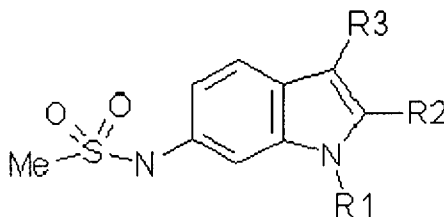
5 Los compuestos Listados abajo en la Tabla 7, pueden ser preparados a partir de compuestos que tienen la estructura general de un núcleo indol ilustrado como Intermediario 17 de conformidad con los procedimientos listados anteriormente.

10

Tabla 7

Compuestos Preparados a Partir del Intermediario 17

15



20

Ej.	R1	R2	R3	Nombre	Prep‡	Anal.†
280	Et	Me		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-etil-2-metil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, H, I	354.0
281	Et	<i>i</i> -Pr		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-etil-2-isopropil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, F, I	382.0 (M+H)

25

220

Ej.	R1	R2	R3	Nombre	Prep†	Anal.†
282	Et	Me		N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-etil-2-metil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	D, F, I	372.0 (M+H)
283	<i>n</i> -Pr	Me		N-[3-(4-Ciano-fenil)-2-metil-1-propil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	368.0 (M+H)
284	Me	Me		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	C, F, I	340.0 (M+H)
285	<i>i</i> -Bu	Me		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isobutil-2-metil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA, F, I	382.0 (M+H)
286	<i>i</i> -Pr	Me		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isopropil-2-metil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA, F, I	368.0 (M+H)
287	Et	<i>n</i> -Pr		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-etil-2-propil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA, F, I	382.0 (M+H)
288	Et	Et		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1,2-dietil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida	AA, F, I	368.0 (M+H)

† A menos que se note lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de espectro de masas.

221

Ensayos

El siguiente protocolo de ensayos y resultados del mismo, demuestran además, la utilidad y eficacia de los compuestos y/o métodos de la invención actual, dados para
5 propósito de ilustración y no significan ser limitantes en cualquier forma. Para demostrar que los compuestos incluidos dentro de la presente invención exhiben afinidad para receptores de progesterona, se realizaron ensayos de enlace. Los ensayos funcionales proporcionan soporte de que los
10 compuestos de la presente invención exhiben la capacidad para modular la actividad del receptor de progesterona. Todos los ligandos, radioetiquetas, solventes, y reactivos empleados en los siguientes ensayos, son fácilmente disponibles de fuentes comerciales, o pueden ser fácilmente sintetizados por uno de
15 habilidad en la técnica.

Ensayos de Enlace

Lisados celulares de células HEK293 que sobreexpresan GR humana (receptor glucocorticoide), AR
20 (receptor andrógeno), MR (receptor mineralcorticoide), o PR (receptor progesterona), se usaron para ensayos de competición para determinar los valores K_i para compuestos de interés. Brevemente, los ensayos de competición de enlace se corrieron en un amortiguador que contiene 20 mM HEPES, pH 7.6,
25 0.2 mM EDTA, 75 mM NaCl, 1.5 mM $MgCl_2$, 20% glicerol, 20 mM

molibdato de sodio, 0.2 mM DTT, 20 ug/ml aprotinina, y 20 ug/ml de leupeptina, usando ya sea 0.3 nM ^3H -dexametasona para enlace GR, 0.36 nM de ^3H -metiltrienolona para enlace AR, 0.25 nM de ^3H -aldosterona para enlace MR, o 0.29 nM de ^3H -metiltrienolona para enlace PR, y ya sea 20 ug de lisado 293-GR, 22 ug de lisado 293-AR, 20 ug de lisado 293-MR o 40 ug de lisado 293-PR por cavidad. Los compuestos competentes son agregados a varias concentraciones in incrementos de media log. El enlace no específico se determina en la presencia de 500 nM de dexametasona para enlace GR, 500 nM de aldosterona para enlace MR, o 500 nM de metiltrienolona para enlace AR y PR. La reacción de enlace (140 μl) se incuba durante la noche a 4°C, después, 70 μl de amortiguador de carbón-dextrano frío (que contiene 50 ml de amortiguador de ensayo, 0.75 g de carbón y 0.25 g de dextrano), se agrega a cada reacción. Las placas son mezcladas 8 minutos en un sacudidor orbital a 4°C. Las placas son entonces centrifugadas a 3,000 rpm a 4°C por 10 minutos. Una alícuota de 120 μl de la mezcla, se transfieren a otra placa de 96 cavidades y se agregan 175 μl de fluido de escintilación Wallac Optiphase "Hisafe 3" a cada cavidad. Las placas se sellan y sacuden vigorosamente sobre un sacudidor orbital. Después de una incubación de 2 horas, las placas son leídas en un contador Wallac Microbeta. Los datos se usan para calcular un IC_{50} y el % de inhibición a 10 μM . El K_d para ^3H -dexametasona para enlace GR, ^3H -

metiltrienolona para enlace AR, ^3H -aldosterona para enlace MR, o ^3H -metiltrienolona para enlace PR, se determinar por enlace de saturación. Los valores IC_{50} para compuestos, son convertidos a K_i usando la ecuación Cheng-Prusoff y el K_d se determina por ensayo de enlace de saturación.

Los compuestos preferidos de la presente invención tienen un valor de enlace PR de K_i de $\leq 100\text{nM}$. Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención tienen un valor de enlace PR K_i de $\leq 10\text{ nM}$. Compuestos particularmente preferidos de la presente invención exhiben una selectividad de enlace mayor que o igual a aproximadamente 10 veces que para cada uno de MR, GR, y AR como se determina comparando los valores IC_{50} o los valores K_i para los receptores respectivos.

TABLA 8†

Resultados de Ensayo de Enlace del Receptor

#	PR K_i	MR K_i	AR K_i	GR K_i
25	++++	0	0	0
28	++++	0	0	0
29	++++	+	++	++
30	++++	0	0	0
32	++++	0	0	0
36	++++	0	+	0
38	++++	+	+	0

224

#	PR Ki	MR Ki	AR Ki	GR Ki
43	++++	++	++	0
59	++++	0	+	0
63	++++	0	0	0
72	++++	++++	0	+++
74	++++	++	0	0
77	++++	++	++	++
78	++++	++	+++	++
83	++++	+	0	0
84	++++	+	+	0
85	++++	+	++	0
86	++++	0	0	0
87	++++	0	0	0
88	++++	0	0	0
89	+++	0	0	0
93	++++	++	++	0
94	++++	+	++	0
95	++++	+	+	0
96	++++	0	0	0
97	++++	0	0	0
98	++++	0	0	0
100	+++	0	0	0
107	+++	0	0	0

Número de ejemplo;

† +++++: Ki < 50 nM;

+++ : 50 nM < Ki < 100 nM;

++ : 100nM < Ki < 500 nM

+ : 500 nM < Ki < 1000 nM

0 : >1000 nM

225

Ensayos Funcionales

Ensayo PR CTF:

Células HEK293 de riñón embriónicas humanas, son co-transfectadas usando Fugene. Brevemente, el plásmido reportero pGL3 que contiene dos copias del GRE (elemento de respuesta glucocorticoide 5'TGTACAGGATGTTCT³) y el promotor TK corriente arriba del DNA reportero de luciferasa, es transfectado con un plásmido que expresa constitutivamente el receptor de progesterona humana (PR), usando el promotor viral CMV. Las células son transfectadas en matraces T225 cm² en medio DMEM con 5% de Suero Bovino Fetal (FBS) extraído de carbón. Después de la incubación durante la noche, las células transfectadas son tripsinizadas, plaqueadas en discos de 96 cavidades en medio DMEM que contiene 5% de FBS extraído de carbón, incubadas por 4h y después expuestas a varias concentraciones de los compuestos de prueba en incrementos de dilución 1:4. En los ensayos antagonistas, también se agregan al medio, bajas concentraciones de agonista (0.05-0.08 nM de R5020). Después de 24h de incubación con los compuestos, las células son lisadas y la actividad de luciferasa se determina. Los datos se ajustan a una curva logística ajustada de 4 parámetros para determinar los valores EC50 y IC50. El % de eficacia se determina contra la estimulación máxima obtenida con 30 nM R5020. En el modo antagonista, el % de inhibición se determina contra los efectos de 30 nM

226

R5020 solo. Los compuestos seleccionados en la presente solicitud, exhiben un IC_{50} de menos de 200 nM. El **Ejemplo 48** exhibe un IC_{50} de aproximadamente 11.7 nM.

5 Ensayo Uterino en Rata C3:

Este ensayo mide el potencial antagonista PR de compuestos en ratas, midiendo un punto final de RAM de estimulación estrogénica en el útero (complemento 3 incrementado o C3), el cual es efectivamente bloqueado por un agonista PR (R5020, 17 alfa, 21-dimetil-19-nor-pregn-4,9-dien-3,20-diona). La adición de un antagonista PR potencial, puede entonces neutralizar el efecto de bloqueo del agonista PR, resultando en un incremento medible en la expresión de C3 uterino.

15 Ratas hembra inmaduras Sprague Dawley (21 días de edad, cada una aproximadamente de 50 g en peso), son primero administradas con la progestina R5020 subcutáneamente en el mismo vehículo aceite de sésamo a 0.1 mg/kg. Las ratas son entonces tratadas con estinil estradiol a una dosis de 50
20 ug/kg más un compuesto de interés a dosis que varían desde 1 - 30 mg/kg elaboradas en 20% de β -hidroxiciclodextrano en agua para un volumen de alimentación forzada oral de 0.3 ml. Esta dosificación se hace 3 veces a intervalos de 24 horas. Los grupos de control incluyen ratas tratadas con uno de lo
25 siguiente (administradas y dosificadas como se describe

227

anteriormente): 1) estrógeno vehículo (E2) + vehículo R5020, 2) vehículo E2 + R5020, 3) E2 + R5020, y 4) E2 + R5020 + asoprisnil (compuesto comparador, 5 mg/kg). Las ratas son sacrificadas por decapitación 2 horas después de la dosis final (tiempo de dosificación total 50 horas). Se remueven los úteros y se limpian del tejido adiposo, y $\frac{1}{2}$ (1 cuerno uterino) es congelado instantáneamente en nitrógeno líquido. El tejido es homogeneizado en reactivo TRIzol usando perllillas de matriz de lisis.

10 El ARN es aislado por extracción de cloroformo del tejido homogeneizado, seguido por precipitación de isopropanol de la capa acuosa. El ARN es además purificado enlazándose a una membrana a base de gel de sílice o perllilla magnética con una superficie de enlace de ácido nucleico, y
15 después eluido con agua. El ARN es convertido a un ADN de hebra única vía transcriptasa inversa. Estas plantillas de ADNc son analizadas por PCR de tiempo real cuantitativa, la cual multiplexa el cebador/sonda C3 ajustado a un gene de control endógeno. Los datos de C3 resultantes son
20 normalizados al control interno. (Adaptados de Lundeen, S.G. et al. J. Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2001, **78**, 137-143). La Tabla 9 siguiente proporciona datos para compuestos representativos preparados de conformidad con la presente invención.

228

Ensayo McPhail

Los efectos de moduladores del receptor de progesterona en transformación endometrial uterina, son evaluados en Conejos Blancos New Zealand (Harlan, 800-900g) usando el ensayo McPhail adaptado de McPhail, MK. J Physiol, 1934:145-156. Para evaluar los efectos antagonísticos de compuestos, los conejos son tratados sc con 17- β -estradiol encapsulado en ciclodextrina (Sigma, 10.52 ug/kg/día en 1 ml de salina) en los días 1-6. Los conejos son entonces tratados sc con progesterona (Sigma, 1.0 mg/kg/día en 1 ml de aceite de maíz) en combinación con el compuesto de la presente invención (en 15% de Povidona K12, 10% Pluronic F68 (poloxámero 188) en agua desionizada (DIW): sonda sonicada a la media < 2 micrón, 3 ml de volumen de dosis) en los días 7-12. Para evaluar los efectos agonistas del compuesto, los conejos son tratados con ya sea un compuesto de interés o progesterona sola en los días 7-12. Al día 13, los animales son sacrificados, el útero removido y fijado en formalina de zinc (Richard-Allan Scientific). Los úteros fijos son seccionados en rodajas transversales de 2-3 mm y teñidos con hematoxilina y eosina. Un total de seis rodajas (una sección próxima, media y distal de cada cuerno uterino), son evaluadas histológicamente y el efecto progestacional es registrado usando el índice McPhail. La prueba McPhail puede ser usada para identificar el SPRM. La tabla 9 abajo,

proporciona datos para compuestos representativos preparados de conformidad con la presente invención.

Tabla 9

Ej.	C3 ED50* (mg/kg)	Índice McPhail** @ 10 mpk (Modo Antagonista)	Índice McPhail** @ 30 mpk (Modo Agonista)
50	+++	+	+
48	+++	+	+
197	+++	++	+
53	+	+++	++
170	+++	+++	+++
49	+++	+++	+++

Ensayo C3

+++ <5

++ 5-10

+ >10

Índice McPhail

+++ ≥ 3

++ 2-3

+ <2

Método de Tratamiento

Como se usa aquí, el término "cantidad efectiva", significa una cantidad de compuesto de la presente invención, es decir, Fórmula I, el cual es capaz de o efectivamente tratar o aliviar los síntomas de las varias condiciones patológicas descritas en este documento. Una dosis específica de un compuesto administrado de conformidad con esta invención, por su puesto, será determinado por las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a: el compuesto administrado, la ruta de administración, el estado de bienestar del

230

paciente, y la condición patológica a ser tratada. Una dosis típica diaria contendrá un nivel de dosificación no tóxico desde aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 1000 mg/día de un compuesto de la presente invención. Las dosis
5 diarias preferidas en general, serán desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 250 mg/día.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados por una variedad de rutas que incluyen, oral, rectal, intravaginal, transdérmica, subcutánea, intravenosa,
10 intramuscular e intranasal. Estos compuestos preferiblemente son formulados antes de la administración, la selección del cual será decidida por el especialista que atiende. De este modo, otro aspecto de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva
15 de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, solvato, profármaco, enantiómero o profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ingredientes
20 totales en tales formulaciones comprenden desde 0.1% hasta 99.9% en peso de la formulación.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, significa que el portador, diluyentes, excipientes y sal, son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son deletéreos al recipiente del mismo.

25 Las formulaciones farmacéuticas de la presente

231

invención pueden ser preparadas por procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden ser formulados con excipientes comunes, diluyentes o portadores, y formados en tabletas, cápsulas, suspensiones, polvos y similares. Ejemplos no limitantes de excipientes, diluyentes y portadores que son adecuados para tales formulaciones incluyen los siguientes: rellenos y extendedores tales como almidón, azúcares, manitol y derivados silícicos; agentes enlazantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina, y polivinil-pirrolidona; agentes humectantes tales como glicerol; agentes desintegrantes tales como carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; agentes para retardar la disolución tales como parafina; aceleradores de la resorción tales como compuestos de amonio cuaternarios; agentes activos de la superficie tales como alcohol cetílico, monoestearato de glicerol; portadores adsorptivos tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, calcio y estearato de magnesio, y polietilenglicoles sólidos.

Los compuestos también pueden ser formulados como elixires o soluciones para administración oral conveniente o como soluciones apropiadas para administración parenteral, por ejemplo, por rutas intramuscular, subcutánea o intravenosa. Adicionalmente, los compuestos son bien

232

adecuados para formulación como formas de dosificación sostenida y similares. Las formulaciones también pueden ser constituidas que liberen el ingrediente activo solamente o preferiblemente en ubicación fisiológica particular, posiblemente durante un periodo de tiempo. Los revestimientos, envolturas, y matrices protectoras, pueden ser elaborados, por ejemplo, de sustancias o ceras poliméricas. Los compuestos de Fórmula I, en general, serán administrados en una formulación conveniente como se determina por el especialista que atiende.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados con otro agente activo tal como uno o más de: SERMs, estrógeno, agonista ER, antagonistas ER, SARMs, agonistas o antagonistas GnRH, P_4 (progesterona), progestinas y otros agonistas o moduladores PR. Cuando se usa en combinación con otro agente activo, un compuesto de la presente invención y el agente activo, pueden ser administrados concurrentemente o secuencialmente. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede ser administrado concurrentemente con un SERM o una progestina para controlar la fertilidad. Cuando se administra concurrentemente, se entiende que los dos o más agentes activos pueden ser administrados en una formulación individual, es decir, una tableta, elixir, inyección o parche únicos, o en formulaciones separadas, es decir, en tabletas,

233

elixires, parches o inyecciones preparados separadamente.

Alternativamente, un compuesto de la presente invención y otro agente activo, pueden ser administrados secuencialmente. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede ser administrado secuencialmente para tratar no o más trastornos ginecológicos. Un compuesto de la presente invención puede ser administrado durante un primer periodo de dosificación. Posteriormente, otro agente activo tal como un P₄, progestina u otro agonista de PR, puede ser administrado en un segundo periodo de dosificación. Un periodo sin tratamiento puede o no puede ser instituido entre el primero y segundo periodos de dosificación. Se entenderá que el orden de administración puede ser invertido, es decir, un compuesto de la presente invención puede ser administrado durante un segundo periodo de dosificación después que el otro agente activo ha sido administrado durante el primer periodo de dosificación.

En aún otro régimen de tratamiento alternativo, un compuesto de la presente invención y otro agente activo, pueden ser administrados intermitentemente. Por ejemplo, un primer agente, tal como un compuesto de la presente invención, puede ser administrado por un periodo de dosificación es decir, vía una tableta, inyección, elixir tomado dos veces diariamente, diariamente o semanalmente (o vía un parche), mientras un segundo agente, tal como uno de

los agentes activos listados anteriormente, es administrado a una o más veces o intervalos seleccionados durante el periodo de dosificación. Los tiempos o intervalos para administrar el segundo agente, pueden ser seleccionados por un especialista y se pueden basar en el ciclo menstrual, indicaciones físicas relacionadas, niveles hormonales, o estado de enfermedad, como se considera médicamente prudente o necesario. Como se notó anteriormente para el régimen de administración secuencial, la administración de un compuesto de la presente invención como el primer agente y el otro agente activo como el segundo agente, se puede invertir.

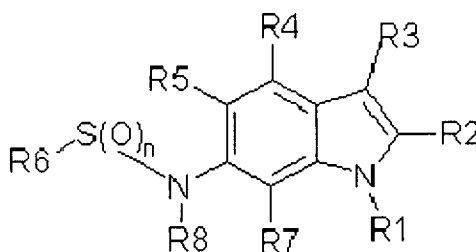
Como se describe en este documento, los compuestos de la presente invención proporcionan uso ventajoso para tratar y aliviar uno o más de los siguientes: tumores; neoplasmas; neoplasmas; miomas; leiomiomas (fibroides uterinos); endometriosis (adenomiosis); adhesiones peritoneales post-operativas; hiperplasia endometrial; síndrome de ovario poliquístico; carcinomas y adenocarcinomas de útero, ovario, mama, colon y próstata; infertilidad; control de fertilidad; función sexual femenina; otros síndromes menstruales o ginecológicos, tales como, sangrado disfuncional o anormal, amenorrea, menorragia, hipermenorrea, y dismenorrea; o secuelas patológicas debido a los trastornos/síndromes anteriores.

239

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

5 1. Un indol de Fórmula I



(I)

caracterizado porque

n es 1 o 2;

R1 se selecciona de: alquilo C₁-C₈, alquenilo
15 C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo
C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alquilarilo C₁-C₆,
alquilheteroarilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈,
alquilocicloalquilo C₁-C₆, alquildicicloalquilo C₁-C₆,
alquilheterociclilo C₁-C₆, heterociclilo, arilo,
20 heteroarilo, alquilo C₁-C₆-O-R₉, alquilo C₀-C₆ C(S)R₉,
alquiloC₀-C₆ CO₂R₉, -SO_nR₁₁, en donde cada uno de los
cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo listados ya
sea individualmente o en combinación con una porción alquilo,
son opcionalmente sustituidos, desde uno a tres grupos
25 individualmente seleccionados de: halo, -CN, -OH, oxo,

236

alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , cianoalquilo C_1-C_3 ,
alquenilo C_2-C_5 , alquilo C_0-C_3 NO_2 , -O alquilo C_1-C_3 ,
hidroxialquilo C_1-C_3 , alquilo C_0-C_3 $NR_{12}R_{13}$, alquilo C_0-C_3
 $C(O)R_{12}$, alquilo C_0-C_3 $C(O)OR_{12}$, $C(O)NR_{12}R_{13}$, $C(S)NR_{12}R_{13}$,
5 CH_2OR_{12} , $-SR_{12}$, $S(O)_nR_{12}$, $-S(O)_nNR_{12}R_{13}$, $-N(R_9)C(O)NR_{12}R_{13}$,
 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$, $-N(R_{12})S(O)_nR_{13}$, $-N(R_{12})S(O)_nNR_{12}R_{13}$,
 $-C=N-OR_{10}$, y -ciclo CN_4R_9 ; siempre que arilo y heteroarilo no
sean individualmente di- o tri-sustituídos con sustituyentes
alcoxi;

10 R₂ se selecciona de H, halo, -CN, alquilo C_1-C_6 ,
haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_4 ,
alquinilo C_2-C_4 ;

R₃ se selecciona de un arilo opcionalmente
sustituído, un heteroarilo opcionalmente sustituído, o un
15 heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituído; en donde el
arilo sustituído, heteroarilo sustituído y heteroarilo
bicíclico son sustituidos con uno a tres grupos
individualmente seleccionados de: halo, -CN, -OH, oxo,
alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , cianoalquilo C_1-C_3 ,
20 alquenilo C_2-C_5 , alquinilo C_2-C_6 , alquilo C_0-C_3 NO_2 , -O
alquilo C_1-C_3 , -O haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 ,
alquilo C_0-C_3 $NR_{12}R_{13}$, alquilo C_0-C_3 $C(O)R_{12}$, alquilo C_0-C_3
 $C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C(S)NR_{12}R_{13}$, $-CH_2OR_{12}$, $-SR_{12}$,
 $-S(O)_nR_{12}$, $-S(O)_nNR_{12}R_{13}$, $-N(R_9)C(O)NR_{12}R_{13}$,
25 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$, $-N(R_{12})S(O)_nR_{13}$, $-N(R_{12})S(O)_nNR_{12}R_{13}$, $-C=N-$

231

OR10 y -ciclo CN₄R₉;

R₄, R₅, y R₇ son cada uno seleccionados
independientemente de: H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆,
haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -O alquilo
5 C₁-C₄, -O haloalquilo C₁-C₄;

R₆ se selecciona de: C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆
haloalquilo, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈,
alquilcicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo, alquilheterociclilo
C₁-C₃, fenilo, alquilheteroarilo C₁-C₃, alquilo C₀-C₃ NR₉R₁₀,
10 y -N(H)C(O)R₉, en donde cada uno de cicloalquilo,
heterociclilo, fenilo, y heteroarilo listados ya sea
singularmente o en combinación con una porción alquilo, son
opcionalmente sustituidos de uno a tres grupos
individualmente seleccionados de halo, -CN, -OH, oxo,
15 alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, C₁-C₃ cianoalquilo,
alqueno C₂-C₅, alquilo C₀-C₃ NO₂, -O alquilo C₁-C₃, e
hidroxialquilo C₁-C₃;

R₈ se selecciona de: H, alquilo C₁-C₄;

R₉ es individualmente seleccionado de: H, alquilo
20 C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilheterociclilo C₀-C₆,
alquilcicloalquilo C₁-C₆; alquilarilo C₁-C₆, C₀-C₆
alquilheteroarilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆,
cicloalquilo C₃-C₈;

R₁₀ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, y
25 cicloalquilo C₃-C₈;

238

R11 se selecciona de: alquilo C₁-C₆, -NR⁹R⁹,
alquilocicloalquilo C₀-C₆, arilo, heteroarilo, en donde los
grupos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con
1 a 3 grupos individualmente seleccionados de halo, -CN, y -O
5 alquilo C₁-C₃;

R12 y R13 son seleccionados individualmente de: H,
alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilocicloalquilo C₁-C₆;
alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₀-C₆, hidroxialquilo
C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y cicloalquilo C₃-C₈;

10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque R1 se selecciona del
grupo que consiste de: alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₆,
alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-O-R⁹,
15 cicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₁-C₆, -SO_nR¹¹,
alquilo C₁-C₆ -S-R⁹, y tetrahidrofuranilo, y
tetrahidropiranilo, en donde cada uno de cicloalquilo,
heterociclilo, arilo, heteroarilo, tetrahidrofuranilo, y
tetrahidropiranilo, listado ya sea singularmente o en
20 combinación con una porción alquilo es opcionalmente
sustituido con de 1 a 3 grupos individualmente seleccionado
de halo, -CN, -OH, -NO₂, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃,
hidroxialquilo C₁-C₃.

3. El compuesto de conformidad con la
25 reivindicación 1, caracterizado porque R1 se selecciona del

234

grupo que consiste de: heterociclilo, alquilheterociclilo C₁-C₆, arilo, alquilarilo C₁-C₆, heteroarilo, y alquilheteroarilo C₁-C₆, en donde cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos individualmente seleccionados de halo, -CN, -OH, -NO₂, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R₃ se selecciona del grupo que consiste de: benzo[1,3]dioxol, benzofuranilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzotiofenilo, cromen-2-onilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onilo, 1,3-dihidro-indol-2-onilo, furanilo, indan-1-onilo, indazolilo, isobenzofuran-1-onilo, isoxazolilo, naftalenilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, tiofenilo, tiazolilo cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos individualmente seleccionado de: halo, -CN, -OH, -NO₂, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, -O alquilo C₁-C₃, -C(S)NR₉R₉, -C=N-OR₁₀, y C(O)R₁₂.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R₆ se selecciona del grupo que consiste de: alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilheterociclilo C₁-C₆, cicloalquilo

240

C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, heterociclico, y alquilo C₀-C₆ NR9R10.

6. El indol de Fórmula I de conformidad con la reivindicación, caracterizado porque:

5 R1 se selecciona de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₀-C₆, alquilo C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄;

R2 se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈;

10 R3 se selecciona de un fenilo, naftilo, o heteroarilo seleccionado de tiofenilo, piridinilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazol, benzotiofeno, benzofurano, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzo[1,3]dioxol, quinolina, indan-1-ona; cada uno opcionalmente sustituido con
15 de uno a tres grupos individualmente seleccionados de: halo, -CN, -OH, oxo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₁-C₃, -NO₂, - alquilo OC₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, -NR12R13, -C(O)R12, alquilo C₀-C₃C(O)OR12, -C(O)NR12R13, -CH₂OR12, C(S)NR12R13, y -C=N-OR12;

20 R4, R5 y R7 son cada uno individualmente H, halo, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;

R6 es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alquilocicloalquilo C₀-C₆;

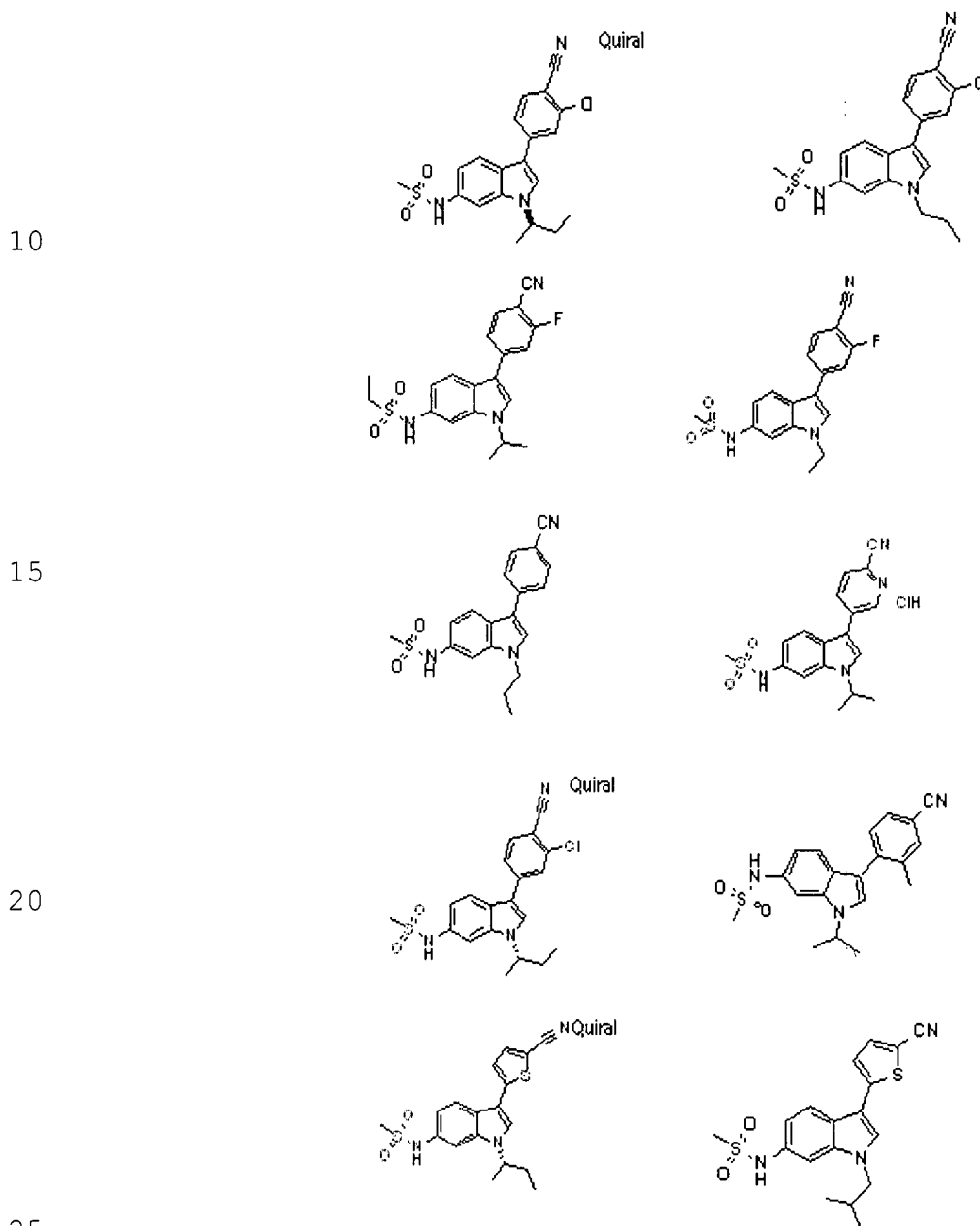
R8 es H;

2M

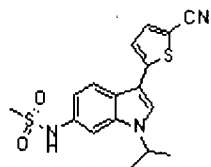
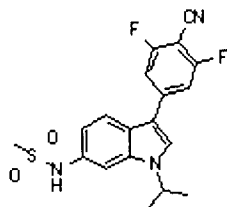
R12 y R13 son cada uno individualmente seleccionado de: H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilocicloalquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₈;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 7. Un compuesto caracterizado porque se selecciona de lo siguiente:

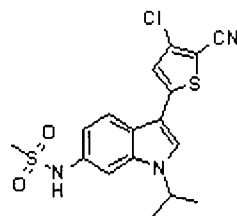
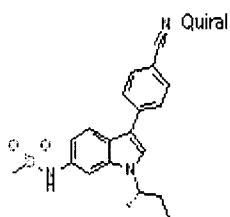


2H2

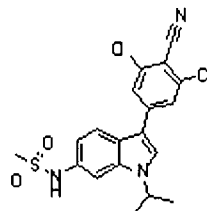
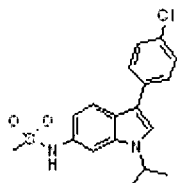


5

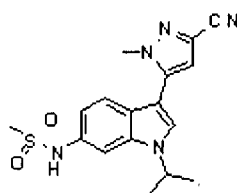
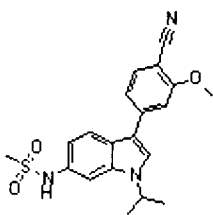
8. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona a partir de lo siguiente:



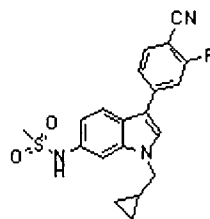
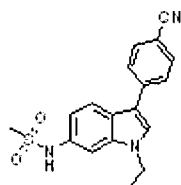
10



15

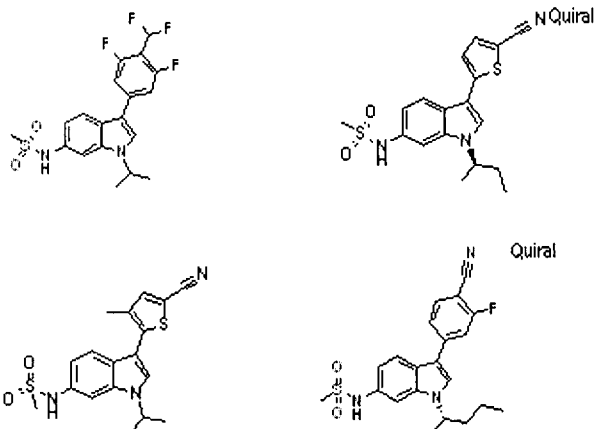


20



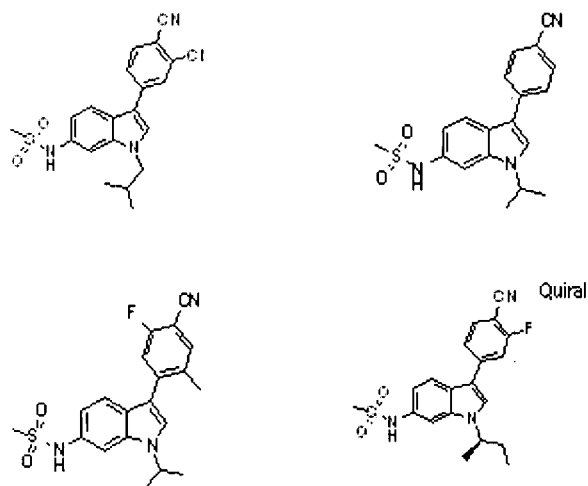
25

5

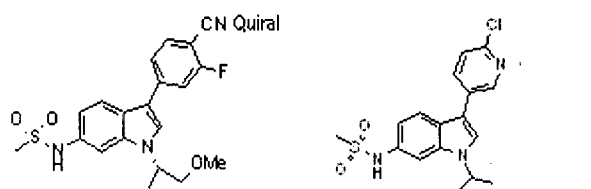


9. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona
10 a partir de lo siguiente:

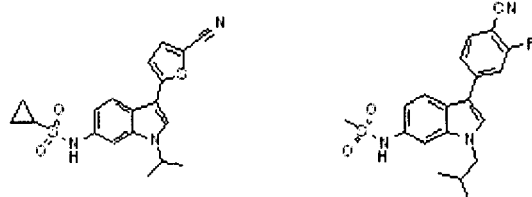
15



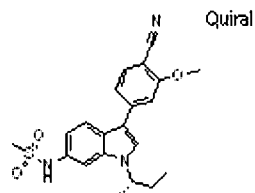
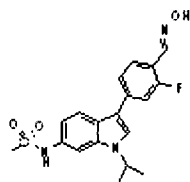
20



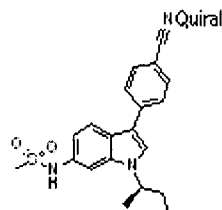
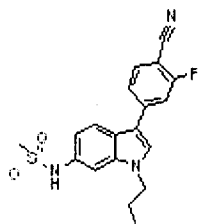
25



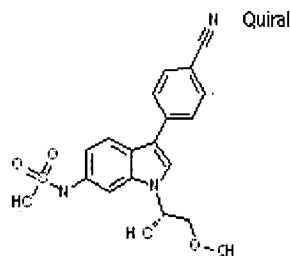
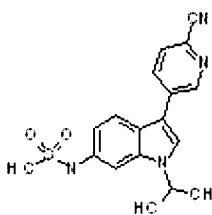
ZMH



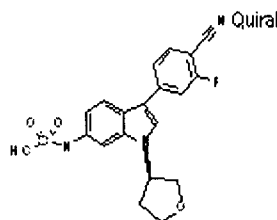
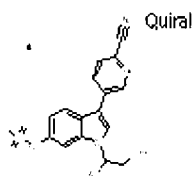
5



10



15

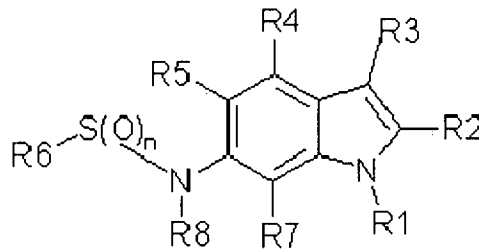


10. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y al menos uno de: un portador, un diluyente, y un excipiente.

11. Un compuesto indol de Fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso como un medicamento.

12. Un método para preparar un indol de fórmula II,

2/15



II

5

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,
caracterizado porque

n es 1 o 2;

- 10 R1 se selecciona de: alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₁-C₆, alquildicicloalquilo C₁-C₆,
15 alquilheterociclilo C₁-C₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆-O-R₉, alquilo C₀-C₆ C(S)R₉, alquilo C₀-C₆ CO₂R₉, -SO_nR₁₁, en donde cada uno de los cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo listados ya sea individualmente o en combinación con una porción alquilo,
20 son opcionalmente sustituidos, desde uno a tres grupos individualmente seleccionados de: halo, -CN, -OH, oxo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₅, alquilo C₀-C₃ NO₂, -O alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alquilo C₀-C₃ NR₁₂R₁₃, alquilo C₀-C₃
25 C(O)R₁₂, alquilo C₀-C₃ C(O)OR₁₂, C(O)NR₁₂R₁₃, C(S)NR₁₂R₁₃,

246

CH₂OR₁₂, -SR₁₂, S(O)_nR₁₂, -S(O)_nNR₁₂R₁₃, -N(R₉)C(O)NR₁₂R₁₃,
-N(R₁₂)C(O)OR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nNR₁₂R₁₃,
-C=N-OR₁₀, y -ciclo CN₄R₉; siempre que arilo y heteroarilo no
sean individualmente di- o tri-sustituídos con sustituyentes
5 alcoxi;

R₂ se selecciona de H, halo, -CN, alquilo C₁-C₆,
haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄,
alquino C₂-C₄;

R₃ se selecciona de un arilo opcionalmente
10 sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un
heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido; en donde el
arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heteroarilo
bicíclico son sustituidos con uno a tres grupos
individualmente seleccionados de: halo, -CN, -OH, oxo,
15 alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₁-C₃,
alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₆, alquilo C₀-C₃ NO₂, -O
alquilo C₁-C₃, -O haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃,
alquilo C₀-C₃ NR₁₂R₁₃, alquilo C₀-C₃ C(O)R₁₂, alquilo C₀-C₃
C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(S)NR₁₂R₁₃, -CH₂OR₁₂, -SR₁₂,
20 -S(O)_nR₁₂, -S(O)_nNR₁₂R₁₃, -N(R₉)C(O)NR₁₂R₁₃,
-N(R₁₂)C(O)OR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nR₁₃, -N(R₁₂)S(O)_nNR₁₂R₁₃, -C=N-
OR₁₀ y -ciclo CN₄R₉;

R₄, R₅, y R₇ son cada uno seleccionados
independientemente de: H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆,
25 haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -O alquilo

2/17

C₁-C₄, -O haloalquilo C₁-C₄;

R8 se selecciona de: H, alquilo C₁-C₄;

R9 es individualmente seleccionado de: H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilheterociclilo C₀-C₆,
5 alquilocicloalquilo C₁-C₆; alquilarilo C₁-C₆, C₀-C₆ alquilheteroarilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈;

R10 se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₈;

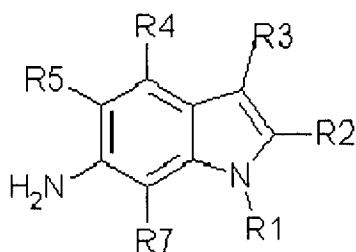
10 R11 se selecciona de: alquilo C₁-C₆, -NR₉R₉, alquilocicloalquilo C₀-C₆, arilo, heteroarilo, en donde los grupos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos individualmente seleccionados de halo, -CN, y -O alquilo C₁-C₃;

15 R12 y R13 son seleccionados individualmente de: H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilocicloalquilo C₁-C₆; alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₀-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y cicloalquilo C₃-C₈;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

20 dicho método comprende combinar un compuesto de Fórmula II

2116



II

5

con una base y R₆SO₂Cl,

en donde R₆ se selecciona de: C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈,
10 alquilocicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo, alquilheterociclilo C₁-C₃, fenilo, alquilheteroarilo C₁-C₃, alquilo C₀-C₃ NR₉R₁₀, y -N(H)C(O)R₉, en donde cada uno de cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo listados ya sea singularmente o en combinación con una porción alquilo, son
15 opcionalmente sustituidos de uno a tres grupos individualmente seleccionados de halo, -CN, -OH, oxo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, C₁-C₃ cianoalquilo, alquenilo C₂-C₅, alquilo C₀-C₃ NO₂, -O alquilo C₁-C₃, e hidroxialquilo C₁-C₃.

20

13. Un método para modular la actividad del receptor de progesterona, caracterizado porque comprende administrar una composición terapéuticamente efectiva que comprende un compuesto de Fórmula I como se reivindica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una
25 sal del mismo farmacéuticamente aceptable, a un paciente.

WJH

14. Un método para tratar o aliviar los efectos de leiomiomas, caracterizado porque comprende administrar una composición terapéuticamente efectiva que comprende un indol de Fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable a un paciente.

15. Un método para tratar o aliviar los efectos de endometriosis, caracterizado porque comprende administrar una composición terapéuticamente efectiva que comprende un compuesto de Fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un paciente.

16. Un método para tratar o prevenir las secuelas patológicas debido a leiomiomas, endometriosis, o cáncer de mama en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho mamífero.

17. Un método para tratar trastornos ginecológicos o menstruales en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho mamífero.

250

18. Uso de un compuesto para la manufactura de un medicamento para tratar y/o prevenir leiomiomas en un mamífero, que comprende administrar una dosis efectiva de un compuesto de Fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho mamífero.

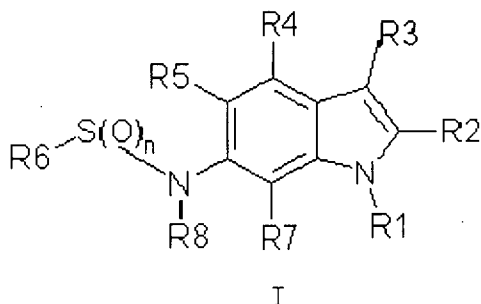
19. Uso de un compuesto para la manufactura de un medicamento para tratar y/o prevenir endometriosis, que comprende administrar una dosis efectiva de un compuesto de Fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho mamífero.

20. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de Fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para tratar leiomiomas o endometriosis.

251

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de
Fórmula I



10

en donde n es 1 o 2, y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son como se definen aquí, su preparación, composiciones farmacéuticas y métodos de uso.

15

20

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

152

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X-17207	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/060626	International filing date (day/month/year) 17/01/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/01/2006
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/060626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/10 C07D209/12 C07D209/14 C07D209/18 C07D209/24
C07D401/04 C07D403/04 C07D403/10 C07D405/04 C07D409/04
C07D409/14 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/404 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	✓ WO 2005/013976 A (ESTEVE LABOR DR [ES]; MERCE VIDAL RAMON [ES]; CODONY SOLER XAVIER [ES]) 17 February 2005 (2005-02-17) cited in the application page 1 - page 3; claim 1	1-20
A	✓ US 2003/195244 A1 (HSIEH HSING-PANG [TW] ET AL) 16 October 2003 (2003-10-16) cited in the application column 1, line 60 - line 65; claim 1	1-20
A	✓ WO 00/66554 A (AMERICAN HOME PROD [US]; LIGAND PHARM INC [US]; ULLRICH JOHN W [US]; F) 9 November 2000 (2000-11-09) page 1, line 4 - page 6, line 10; claim 1	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C

☒ See patent family annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 July 2007

Date of mailing of the international search report

13/07/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/060626

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005013976 A	17-02-2005	AU 2004262484 A1 BR PI0413112 A CA 2533970 A1 CN 1832738 A EP 1660077 A1 ES 2222832 A1 JP 2007500164 T KR 20060123699 A MX PA06001141 A US 2007043041 A1	17-02-2005 03-10-2006 17-02-2005 13-09-2006 31-05-2006 01-02-2005 11-01-2007 04-12-2006 24-04-2006 22-02-2007
US 2003195244 A1	16-10-2003	US 2005267194 A1 US 2005267108 A1	01-12-2005 01-12-2005
WO 0066554 A	09-11-2000	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

25

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

24 Nov 2007

X 17207

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2007/060626

International filing date (day/month/year)
17.01.2007

Priority date (day/month/year)
24.01.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D209/10 C07D209/12 C07D209/14 C07D209/18 C07D209/24 C07D401/04 C07D403/04 C07D403/10
C07D405/04 C07D409/04 C07D409/14 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/404 A61P35/00

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Seelmann, Ingo

Telephone No +49 89 2399-7480



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/060626

250

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

257
International application No.
PCT/US2007/060626

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 13-17(industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 13-17(industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

258

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/060626

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12,18-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/060626

Re Item III

Claims 13-17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

1. PRIOR ART

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2005/013976 A

D2: US 2003/195244 A1

D3: WO 00/66554 A

2. NOVELTY

The subject-matter of the claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D1 resides in the substituent R1 and the essential structural difference between the claimed compounds and those of D2 resides in the substituent R3 of the present application. D3 discloses indole compounds with completely different substitution pattern.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the claims can be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT). D1 relates to a different pharmaceutical activity and D2 does not mention progesterone receptors. Therefore, the document D3 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1. It discloses indole derivatives with anti-cancer activity via progesterone receptors. The problem to be solved by the present invention is seen in the provision of further indole derivatives with anti-cancer activity. In view of the experimental part and the other information as given in the description, it can be assumed that this problem has been solved for those compounds as disclosed in the claims. The

260

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/060626

prior art give no information, which would motivate a man skilled in the art to arrive at the sulfonamide compounds of the present invention.

The following should be noted:

- a) In claim 13 the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition or disease (Article 6 PCT).
- b) Claim 12 should in its first line refer to a compound of "formula I" not "II".

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/087488 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 209/10 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 209/24 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)

[US/US]; 1312 Huntington Woods Road, Zionsville,
Indiana 46077 (US).

(74) Agents: MYERS, James, B. et al.; Eli Lilly And Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PI, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/US2007/060626

(22) International Filing Date: 17 January 2007 (17.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/761,637 24 January 2006 (24.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BLEISCH, Thomas, John [US/US]; 150 Lansdowne Drive, Noblesville, Indiana 46060 (US). CLARKE, Christian, Alexander [US/US]; 13028 Veon Drive, Fishers, Indiana 46038 (US). DODGE, Jeffrey, Alan [US/US]; 7110 Lantern Road, Indianapolis, Indiana 46256 (US). JONES, Scott, Alan [US/US]; 922 Southwood Drive, Indianapolis, Indiana 46227 (US). LOPEZ, Jose, Eduardo [US/US]; 10224 Cheswick Lane, Fishers, Indiana 46038 (US). LUGAR, Charles, Willis, III [US/US]; 13100 Highland Springs Court, Mccordsville, Indiana 46055 (US). MUEHL, Brian, Stephen [US/US]; 530 Leisure Lane, Greenwood, Indiana 46142 (US). RICHARDSON, Timothy, Ivo [US/US]; 8826 Pin Oak Drive, Zionsville, Indiana 46077 (US). YEE, Ying, Kwong [US/US]; 5127 Briarstone Trace, Carmel, Indiana 46033 (US). YU, Kuo-long

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

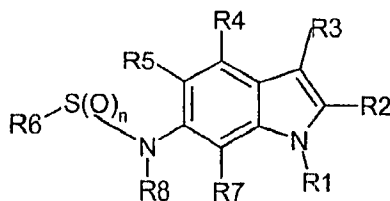
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:

13 September 2007

[Continued on next page]

(54) Title: INDOLE SULFONAMIDE MODULATORS OF PROGESTERONE RECEPTORS



(57) Abstract: Compounds of Formula (I), wherein n is 1 or 2, and R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, and R8 are as defined herein, their preparation, pharmaceutical compositions, and methods of use are disclosed.

WO 2007/087488 A3

262

WO 2007/087488 A3



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/060626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/10 C07D209/12 C07D209/14 C07D209/18 C07D209/24
C07D401/04 C07D403/04 C07D403/10 C07D405/04 C07D409/04
C07D409/14 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/404 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant in claim No.
A	WO 2005/013976 A (ESTEVE LABOR DR [ES]; MERCE VIDAL RAMON [ES]; CODONY SOLER XAVIER [ES]) 17 February 2005 (2005-02-17) cited in the application page 1 - page 3; claim 1	1-20
A	US 2003/195244 A1 (HSIEH HSING-PANG [TW] ET AL) 16 October 2003 (2003-10-16) cited in the application column 1, line 60 - line 65; claim 1	1-20
A	WO 00/66554 A (AMERICAN HOME PROD [US]; LIGAND PHARM INC [US]; ULLRICH JOHN W [US]; F) 9 November 2000 (2000-11-09) page 1, line 4 - page 6, line 10; claim 1	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

3 July 2007

Date of mailing of the International search report

13/07/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/060626

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005013976 A	17-02-2005	AU 2004262484 A1	17-02-2005
		BR PI0413112 A	03-10-2006
		CA 2533970 A1	17-02-2005
		CN 1832738 A	13-09-2006
		EP 1660077 A1	31-05-2006
		ES 2222832 A1	01-02-2005
		JP 2007500164 T	11-01-2007
		KR 20060123699 A	04-12-2006
		MX PA06001141 A	24-04-2006
		US 2007043041 A1	22-02-2007
US 2003195244 A1	16-10-2003	US 2005267194 A1	01-12-2005
		US 2005267108 A1	01-12-2005
WO 0066554 A	09-11-2000	NONE	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075686-00000-0000

Fecha: 2008-07-22 16:11:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 264



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

- Indicación de que se solicita la concesión de 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

COMPLETA

INCOMPLETA

DISEÑO INDUSTRIAL

- Indicación de que se solicita el registro de 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

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica del esquema trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA

INCOMPLETA

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Commutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@slc.gov.co