MODULADORES DE RECEPTOR NUCLEAR

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 62/257.806, presentada el 20 de noviembre de 2015; y la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 62/343.905, presentada el 1 de junio de 2016. Esta solicitud también reivindica la prioridad de la Solicitud Internacional N.º PCT/IB2015/001693, presentada el 9 de junio de 2015. El contenido en su totalidad de cada una de las solicitudes mencionadas anteriormente se incorpora en el presente documento por referencia.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que modulan la actividad de *Rorc* y el receptor RORγt, y su uso como medicamentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las isoformas del receptor huérfano relacionado con el ácido retinoico (ROR) RORα, RORβ, y RORγ son miembros de la superfamilia de receptores hormonales nucleares esteroideos, y desempeñan funciones prominentes en una diversidad de procesos biológicos, incluyendo el desarrollo de órganos, inmunidad, homeostasis lipídica y metabolismo, y ritmos circadianos (Jetten et al. *NURSA* 2009, 7, 1). Los miembros de la familia ROR están compuestos tanto por un dominio de unión a ligando (LBD) como un dominio de unión a ADN (DBD). La unión del ligando causa un cambio conformacional que modula la unión de proteínas co-

reguladoras: los agonistas reclutan coactivadores; los antagonistas y agonistas inversos interrumpen la unión de los co-activadores o potencian la unión de los co-represores, reprimiendo así la transcripción de genes diana (Fauber et al., *J. Med. Chem*. 2014, 57, 5871).

El timo del receptor huérfano γ relacionado con el ácido retinoico (RORγ, también denominado RORc y NR1F3) está codificado por *Rorc*; RORγ humano y de ratón comparten homología de secuencia alta, y homología de sitio de unión casi idéntica (Jin, L. et al., *Mol. Endocrinol.* 2010, 24, 923). El RORγ de mamífero existe en dos isoformas distintas, RORγ y RORγt, que poseen LBD idénticas y difieren solamente en sus secuencias N-terminales (Medvedev et al., *Gene* 1996, 181, 199). La expresión de la isoforma RORγt está restringida a órganos linfoides incluyendo el timo, mientras que RORγ se expresa más ampliamente (hígado, músculo, riñón), similar a RORα que también se encuentra en el cerebro y el tejido adiposo (Kurebayashi, S. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* 2000, 97, 10132). RORβ está localizado en la corteza cerebral (Hirose, T. et al. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 1993, 194, 1371). RORγt es crítico para el desarrollo de nódulos linfáticos y parches de Peyer y para la diferenciación normal de linfocitos T auxiliares-17 (Th17), γδ linfocitos T, y células LTi (Sun et al. *Science* 2000, 288, 2369).

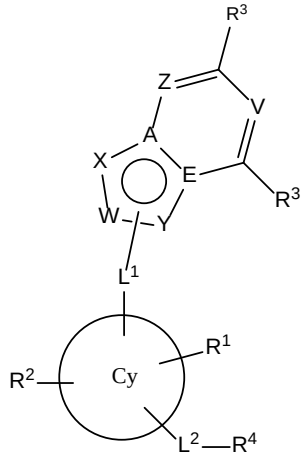
RORγt es un factor de transcripción obligatorio que controla la diferenciación de los linfocitos T $CD4^+$ sin tratar en el linaje Th17, y regula la transcripción de la citocina efectora IL-17 en células Th17 y las células de la respuesta inmune innata tanto en roedores como en seres humanos (Ivanov, I. et al. *Cell* 2006, 126, 1121). Las citocinas proinflamatorias que incluyen IL-17A, IL-17F e IL-22 producidas por células Th17 y otros linfocitos $ROR\gamma t^+$ activan y dirigen la respuesta inmune a patógenos extracelulares (Eberl, G. et al. *Nat. Immunol.* 2004, 5, 64). La interrupción de RORγ por ablación genética de *Rorc* en ratones atenúa la gravedad de la enfermedad en modelos murinos de autoinmunidad e inflamación, incluida la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) inducida por péptido antigénico, dermatitis psoriasiforme inducida por imiquimod, y enfermedad alérgica de las vías respiratorias. La desregulación de la transcripción y secreción de IL-17 ha implicado múltiples trastornos autoinmunitarios en seres humanos, incluyendo psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), asma y esclerosis múltiple (EM) (por ejemplo, véase: Yang, X. et al. *Immunity* 2008, 28, 29; Pantelyushin, S. et al. *J. Clin. Invest.* 2012, 122, 2252; Leppkes, M. et al. *Gastroenterology* 2009, 136, 257; y Tilley, J. et al. *J. Immunol.* 2007, 178, 3208). El resultado de ensayos clínicos recientes con anticuerpos neutralizantes para IL-17A y su receptor IL-17RA sirve para destacar el papel de esta citocina en la patogénesis de la enfermedad de la psoriasis (Papp, K. et al., *New. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1181; Leonardi, C. et al.

New. Engl. J. Med. 2012, 366, 1190;. La atenuación de la producción de IL-17 a partir de linfocitos T activados y Th17, por ejemplo, a través de la inhibición o RORγt, puede ofrecer un beneficio terapéutico similar.

Existen agentes terapéuticos para tratar una diversidad de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, pero todavía existe una importante necesidad médica no satisfecha en estas áreas terapéuticas. Dado el papel de IL-17 en la enfermedad humana y la validación de IL-17 y RORγ como dianas en modelos de enfermedad murina, se contempla que los compuestos capaces de modular la actividad de RORγt proporcionen un beneficio terapéutico en el tratamiento de múltiples trastornos inmunes e inflamatorios.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En una primera realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I),

una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que

W es C o CR^a, L^1 se conecta a W o Y; y

A y E son independientemente C o N con la condición de que no sean ambos N;

V es CR^3 o N;

X es CR^a, NR^a, N u O;

Y es C, CR^a, NR^a, N, O o S;

Z es CR^3 o N; o

W es N o NR^a, L^1 se conecta a W o Y; y

A y E son independientemente C o N con la condición de que no sean ambos N;

V es CR^3 o N;

X es CR^a, NR^a o N;

Y es C, CR^a o N;

Z es CR^3 o N; o

Cy es un anillo aromático de seis miembros, heteroaromático o parcialmente saturado, sustituido con R^1 y R^2;

L^1 es $–CH(R^b)$-, $–C(R^b)(R^d)$-, C(O) o $-N(R^c)$-;

L^2 es -C(O)-, -O-, $-C(R^b)(R^d)$-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-;

R^1 y R^2 son independientemente halo, -O-alquilo (C_1-C_3), -O-cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido o alquilo (C_1-C_3);

cada R^3 es independientemente H, CF_3, CN, halo, -C(=O)alquilo (C_1-C_3), $-C(O)N(R^e)_2$, $-NR^eCOR^e$, $-OCHF_2$, OCF_3, -O-alquilo (C_1-C_3), -O-cicloalquilo (C_3-C_6), -S-alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente

sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^4 es H, -OH, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -NR^5R^6, cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido o -$(CH_2)_m$-heterociclilo opcionalmente sustituido;

en el que R^5 es H o -alquilo (C_1-C_3), y R^6 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido o –$(CH_2)_m$-heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^5 y R^6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a es independientemente H, -$C(O)CH_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$-fenilo;

cada R^b es independientemente H, F, OH, -O-alquilo (C_1-C_3) o alquilo (C_1-C_3);

R^c es independientemente H o alquilo (C_1-C_3);

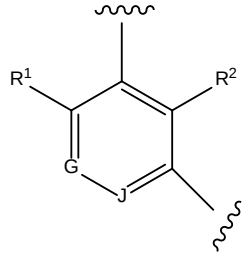
cada R^d es independientemente H, F o alquilo (C_1-C_3); o R^d y R^b forman un espirociclo (C_3-C_5);

R^e es independientemente H o alquilo (C_1-C_3); y

m es independientemente 0 o 1;

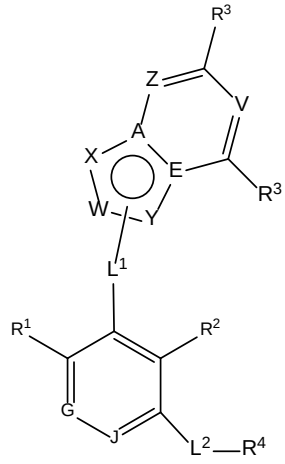
con la condición de que no más de dos de A, E, W, X e Y sean N.

En una segunda realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera realización, en la que Cy es



en el que G y J son independientemente CH o N.

En una tercera realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ia)



Fórmula (Ia).

En una cuarta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que L^1 es $-CH_2-$, -C(O)-, -C(H)(OH)-, $–C(H)(OCH_3)-$ o $–C(H)(CH_3)-$.

En una quinta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que L^2 es -C(O)-, -O- o $-CH_2-$.

En una sexta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que R^1 y R^2 son independientemente halógeno, -O-alquilo (C_1-C_3), ciclopropilo o alquilo (C_1-C_3).

En una séptima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que R^3 es independientemente H, -CF_3, -CN, halógeno, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$C(O)N(R^e)_2$, -NR^eCOR^e, -alquilo (C_1-C_3), -O-alquilo (C_1-C_3), -S-alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6) o morfolinilo.

En una octava realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que R^4 es H, OH, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, –CH_2-tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido, –$N(CH_2CH_3)$-CH_2CH_2OH, –NH-CH_2-tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido, -N(H)-cicloalquilo (C_3-C_6)opcionalmente sustituido, -NH-oxetanilo opcionalmente sustituido, -NH-tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido, azabiciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, azabiciclo[3.1.0]hexanilo opcionalmente sustituido, azaespiro[3.3]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo opcionalmente sustituido, azepanilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,2-

diazepanilo opcionalmente sustituido, 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, oxetanilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido o 1,1-dióxido de tiomorfolina.

En una novena realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CO_2H, o -CO_2alquilo (C_1-C_4);

el –NH-CH_2-tetrahidro-2H-piranilo está opcionalmente sustituido con uno o dos –OH u -Oalquilo (C_1-C_4);

el -N(H)-cicloalquilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o más F, -OH, -COOH o -CO_2alquilo (C_1-C_4);

el cicloalquilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o más F, -OH, -COOH o -CO_2alquilo (C_1-C_4);

el azabiciclo[2.2.1]heptanilo y el azabiciclo[3.1.0]hexanilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con -CO_2H o -CO_2alquilo (C_1-C_4);

el azaespiro[3.3]heptanilo está opcionalmente sustituido con -CH_2CO_2H, -$CH_2CO_2CH_3$, -CO_2H, -CO_2CH_3;

el 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, el 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, el 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con -CH_2CO_2H;

el azetidinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos -CH_3, -OH, -OCH_3, -alquileno (C_1-C_4)-OH, -CH_2OCH_3, -alquileno (C_1-

C_4)-Oalquilo (C_1-C_4), -CO_2alquilo (C_1-C_4), -CO_2H, -alquileno (C_1-C_4)-CO_2H, -alquileno (C_1-C_4)-CO_2-alquilo (C_1-C_4), -$N(CH_3)_2$, pirrolidinilo;

el 1,2-diazepanilo o el 1,4-diazepanilo está opcionalmente sustituido con -alquileno (C_1-C_4)-OH;

el morfolinilo está opcionalmente sustituido con =O;

el piperazinilo, el piperidinilo y el pirrolidinilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más -halo, -CN, -alquilo (C_1-C_4), -CH_2-ciclopropilo, -alquileno (C_1-C_4)-F, -CF_3, -CH_2CF_3, -COOH, -alquileno (C_1-C_4)COOH, -$CH(OH)CO_2H$, -$COCH_3$, -CO_2alquilo (C_1-C_4), -$CH(OH)CO_2CH_3$, -alquileno (C_1-C_4)-C(=O)Oalquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_4)-OH, -OH, -Oalquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_4)Oalquilo (C_1-C_4), -Oalquileno (C_1-C_4)CO_2H, -Oalquileno (C_1-C_4)C(=O)Oalquilo (C_1-C_4), -$CONHCH_3$, -SO_2-alquilo (C_1-C_4), -NH_2, -NHalquilo (C_1-C_4), -N(alquilo (C_1-C_4))$_2$, ácido ciclobutanocarboxílico u oxetanilo.

En una décima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que R^1 y R^2 son ambos halo o $–CH_3$.

En una undécima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que W es C o CH, A es C y E es C.

En una duodécima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que L^1 es CH_2 o C(O) y L^2 es C(O).

En una decimotercera realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que G es CH.

En una decimocuarta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que J es CH.

En una decimoquinta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es CH; X es CR^a, en el que R^a es H o $-CH_3$; Y es N; A es C; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H; Z es N o CR^3, en el que R^3 es H, $-CH_3$, o $-CF_3$; L^1 está conectado a Y; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl o $-CH_3$; R^2 es -Cl o $-CH_3$; cada R^3 es independientemente H, -F, -Cl, –CN, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SCH_3$ o ciclopropilo; y R^4 es 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido.

En una decimosexta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la decimoquinta realización, en la que R^4 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con $-CH_2CO_2H$.

En una decimoséptima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la decimoquinta realización, en la que el R^4 piperidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con $-CH_3$, -COOH, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ u -OH.

En una decimoctava realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es C; X es NR^a, en el que R^a es $-CH_3$, $–CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$; Y es N; A es C; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H, Br, -CN, o $-CF_3$; Z es CR^3 o N, en el que R^a es H o CH_3; L^1 está conectado a W; L^1 es $-CH_2-$ o $–C(O)-$; L^2 es $-CH_2-$ o $-C(O)-$; R^1 es -Cl o $-CH_3$; R^2 es -Cl o $-CH_3$; cada R^3 es independientemente –Br, -Cl, –CN, $-CH_3$ o $-CF_3$; y R^4 es $-N(CH_2CH_3)-CH_2CH_2OH$, -NH-ciclohexilo opcionalmente sustituido, -NH-oxetanilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

En una decimonovena realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la decimoctava realización, en la que el R^4 opcionalmente sustituido R^4 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con $-CH_2CH_2OH$; el R^4 azetidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)_2$ o pirrolidinilo; el R^4 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con $-CH_2CH_2OH$; el R^4 3-

azabiciclo[3.1.0]hexanilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con -COOH o -$CO_2CH_3CH_3$; el R^4 morfolinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con =O; el R^4 piperazinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con -F, -CH_3, –$CH(CH_3)_2$, -CH_2CF_3, -COOH, -CH_2-ciclopropilo, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH(OH)CH_3$, -$CH_2CH(F)CH_3$, ácido ciclobutanocarboxílico u oxetanilo; el R^4 piperidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con -CH_3, -CH_2COOH, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -$C(CH_3)_2OH$, -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -$CH(OH)CH_3$, -$CH_2CH(OH)CH_3$, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH_2OCH_3,, -COOH, -OH, -OCH_3, -$N(CH_3)_2$ u oxetanilo; o el R^4 pirrolidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con -CH_2CH_2OH, -CH_2OCH_3,-$CONHCH_3$, -OH u -OCH_3.

En una vigésima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es C; X es NR^a, en el que R^a es H, -CH_3, -CH_2CH_3, -$COCH_3$ o -$CH_2CH(CH_3)_2$; Y es CR^a, en el que R^a es H; Z es CR^3, en el que R^3 es H o -CH_3; A es C; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H, -CN, -CH_3 o -CF_3; L^1 está conectado a W; L^1 es -CH_2-, -C(O)-, -CH(OH)- o -$CH(OCH_3)$-; L^2 es -O-, -CH_2- o -C(O)-; R^1 es -Cl, –CH_3 o ciclopropilo; R^2 es -Cl o –CH_3; cada R^3 es independientemente H, -F, -Br, -Cl, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$CONHCH_3$, -$CON(CH_3)_2$, -$NHCOCH_3$, ciclopropilo o morfolinilo; y R^4 es H, -OH, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido

(-CO_2H), –CH_2-tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido, –NH-CH_2-tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido, -NH-ciclohexilo opcionalmente sustituido (-OH, -COOH), -NH-oxetanilo opcionalmente sustituido, -NH-tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido, azabiciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo opcionalmente sustituido, azaespiro[3.3]heptanilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

En una vigésimo primera realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la decimonovena realización, en la que el R^4 alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con -CO_2H, el R^4 ciclohexilo del -NH-ciclohexilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con -OH o –COOH; azabiciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido (-CO_2H, -CO_2Me), el R^4 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con -CO_2H o -$CO_2CH_2CH_3$; el R^4 azaespiro[3.3]heptanilo opcionalmente sustituido

está opcionalmente sustituido con $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2H$ o $-CO_2CH_3$; el R^4 azetidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con $-CH_3$, -OH, $-OCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2\ CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ o pirrolidinilo; el R^4 ciclobutilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con –COOH o $-CO_2$alquilo (C_1-C_4); el R^4 ciclohexilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con –COOH o $-CO_2$alquilo (C_1-C_4); el R^4 ciclopentilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con –COOH o $-CO_2$alquilo (C_1-C_4); el R^4 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con $-CH_2CH_2OH$), el R^4 morfolinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con =O; 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo opcionalmente sustituido, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo opcionalmente sustituido, el R^4 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(F)CH_3$, $-COCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CO_2H$, $-C(CH_3)_2CO_2H$, $-CH_2CO_2Me$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, oxetanilo o ácido ciclobutanocarboxílico; el R^4 piperidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con $-CH_3$, -F, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2Me$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CO_2H$, $-C(CH_3)_2CO_2H$, $-CH(OH)CO_2H$, $-CH(OH)CO_2CH_3$, $-CH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, -

$CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$ u oxetanilo; o el R^4 pirrolidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con -OH, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$.

En una vigésimo segunda realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es C; X es CR^a, en el que R^a es H; Y es NR^a, en el que R^a es H o $-CH_3$; Z es N; A es C; E es C; V es CR^3, en el que R^3 es H o $-CF_3$; L^1 está conectado a W;L^1 es $-CH_2-$, -C(O)- o -CH(OH)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es Cl; R^2 es Cl; cada R^3 es independientemente H o $-CF_3$; y R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido.

En una vigésimo tercera realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es CH; X es N; Y es N; Z es CR^3; A es C; E es C; V es CR^3; y L^1 está conectado a Y.

En una vigésimo cuarta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es C; X es NR^a, en la que R^a es H o $-CH_3$; Y es CR^a, en la que R^a es H; Z es N; A es C; E es C; V es CR^3, en la que R^3 es H; L^1 está conectado a W; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$ o $-CF_3$; y R^4 es morfolinilo

opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido.

En una vigésimo quinta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la vigésimo tercera realización, en la que el R^4 piperazinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con $-SO_2CH_3$; el piperidinilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con -CN, $-CH_3$, -OH, -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-SO_2CH_3$.

En una vigésimo sexta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es C; X es CR^a, en la que R^a es H o $-CH_3$; Y es N; A es N; E es C; Z es N; V es CR^3, en la que R^3 es H o $-CH_3$; L^1 está conectado a W; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, -Cl, -CN, $-CH_3$, o $-CF_3$; y R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_3$, $-SO_2CH_3$ u oxetanilo) o piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_2COOH$, oxetanilo).

En una vigésimo séptima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es C; X es CR^a, en la que R^a es H o $-CH_3$; Y es N; Z es CR^3, en la que R^3 es H; A es N; E es C; V es CR^3, en la que R^3 es H; L^1 está conectado a W; L^1 es $-CH_2-$; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, -CN, $-CH_3$ o $-CF_3$; R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido,

piperazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con oxetanilo), piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con -OH, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2Me$, $-N(CH_3)_2$, oxetanilo) o pirrolidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con -OH).

En una vigésimo octava realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es N; X es CR^a, en la que R^a es H o $-CH_3$; Y es N; Z es CR^3, en la que R^3 es H; A es C; E es C; V es CR^3, en la que R^3 es H; L^1 está conectado a W; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$ o $-CF_3$; y R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_2COOH$).

En una vigésimo novena realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es N; X es CR^a, en la que R^a es H o $-CH_3$; Y es N; Z es CR^3, en la que R^3 es H; E es C; V es CR^3, en la que R^3 es H; L^1 está conectado a Y; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$ o $-CF_3$; y R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_2COOH$, oxetanilo).

En una trigésima realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es N; X es NR^a, en al que R^a es H o $-CH_3$; Y es C; Z es CR^3, en la que R^3 es H; A es C; E es C; V es CR^3, en la que R^3 es H; L^1 está conectado a Y; L^1 es $-CH_2-$; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$ o $-CF_3$; y R^4 es piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_2COOH$).

En una trigésimo primera realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es C; X es NR^a, en la que R^a es H o CH_3; Y es CR^a, en la que R^a es H; Z es CR^3, en la que R^3 es H; A es C; E es C; V es N; L^1 está conectado a W; L^1 es $-CH_2-$; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, -CN, $-CF_3$ o CH_3; y R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido o piperazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con oxetanilo).

En una trigésimo segunda realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es C; X es CR^a, en la que R^a es H o CH_3; Y es N; Z es CR^3, en la que R^3 es H; A es C; E es C; V es N; L^1 está conectado a Y; L^1 es $-CH_2-$ o -C(O)-; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CF_3$ o $-CH_3$; y R^4 es morfolinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_2COOH$).

En una trigésimo tercera realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la decimocuarta realizaciones, en la que W es CR^a, en al que R^a es H; X es O o NR^a, en la que R^a es H o $–CH_3$; Y es C; Z es CR^3, en la que R^3 es H o $-CF_3$; A es C; E es C; V es CR^3, en la que R^3 es H; L^1 está conectado a Y; L^1 es $-CH_2-$; L^2 es -C(O)-; R^1 es -Cl; R^2 es -Cl; cada R^3 es independientemente H, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; y R^4 es piperidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con $-CH_3$, -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$).

En una trigésimo cuarta realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el compuesto es

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carbonitrilo;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)propanoico;

ácido 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-2-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico;

ácido 2-((1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acético;

ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoico;

ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acético;

ácido (3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)propanoico;

ácido 2-(2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona;

2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo;

3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S)-etilo;

2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)azetidin-3-il)acetato de etilo;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-4-hidroxipiperidin-3-carboxilato de metilo;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-3-carboxilato de metilo;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metoxiazetidin-3-carboxilato de metilo;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-4-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo;

2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)propanoato de etilo;

2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acetato de metilo;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)fenil)(4(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)pirrolidin-3-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)azetidin-3-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilazetidin-3-carboxílico;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)pirrolidin-3-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido (1R,5S)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)azetidin-3-il)acético;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-4-hidroxipiperidin-3-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-3-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metoxiazetidin-3-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico;

ácido (3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-4-(metoximetil)pirrolidin-3-carboxílico;

ácido (1R,4R)-2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-4-carboxílico;

ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)-2-metilpropanoico;

ácido 3-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)propanoico;

ácido (1S,4S)-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzamido)ciclohexanocarboxílico;

(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1-etil-4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

1-(2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)etanona;

(2,4-dicloro-3-((1-isobutil-4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido (1R,5S,6r)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;

ácido (3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

(3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona;

2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona;

(3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona;

(3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(metoxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)fenil)(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona;

1-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)etanona;

(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)fenil)((3R,4R)-4-fluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)metanona;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;

ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico;

(2,4-dicloro-3-((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol;

2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol;

ácido 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acético;

ácido 3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)propanoico;

2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(1-hidroxietil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepano-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-fluoropropil)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)-N-(4-hidroxiciclohexil)benzamida;

2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;

2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)-N-(oxetan-3-il)benzamida;

2-(2,6-dicloro-3-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-metoxietil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(metoximetil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

(S)-1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;

1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo;

1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxipropil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo;

(R)-2-(2,6-dicloro-3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

(S)-2-(2,6-dicloro-3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo;

ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico;

ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico;

ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico;

ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico;

ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico;

ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico;

2-((3,5-dicloro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol;

ácido 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acético;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

2-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperidin-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6- carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-metoxietil)piperidin-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(1-(2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona;

2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo;

2-(4-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)piperazin-1-il)acetato de etilo;

3-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6R)-etilo;

1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3S,4S)-metilo;

1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3S,4S)-metilo;

(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metanona;

1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3S,4S)-etilo;

1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3R,4R)-etilo;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)piperazin-1-il)acético;

ácido (1R,5S,6r)-3-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;

ácido (1R,5S,6r)-3-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;

ácido (3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

(2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo;

2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acetato de etilo;

(3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-morfolino-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-fluoropiperidin-4-carboxílico;

5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)(morfolino)metanona;

ácido 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acético;

2-[2,4-dimetil-5-[4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-3-carbonil]-1,4-dimetil-indolo-6-carbonitrilo;

(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona;

2-[[3,5-dicloro-2-(morfolin-4-carbonil)-4-piridil]metil]-1,4-dimetil-indolo-6-carbonitrilo;

2-((3,5-dicloro-2-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-((3,5-dicloro-2-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-((3,5-dicloro-2-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-((3,5-dicloro-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-((3,5-dicloro-2-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

2-(1-(3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo;

ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[(6-ciano-1,4-dimetil-indol-2-il)metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético;

(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona;

2-(1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo;

(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxi-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)metanona;

ácido 3-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(S)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoil)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-(2-hidroxietil)azetidin-1-il)metanona;

A(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(1-hidroxietil)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(metoximetil)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2-hidroxipropil)piperidin-1-il)metanona;

2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-N-(oxetan-3-il)benzamida;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-(2-metoxietil)azetidin-1-il)metanona;

2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-N-(4-metoxiciclohexil)benzamida;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-il)metanona;

2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-N-(4-hidroxiciclohexil)benzamida;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metanona;

2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)benzamida;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3,4-dimetilpiperazin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2-fluoropropil)piperazin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(3-(metoximetil)azetidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)metanona;

(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)metanona;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

ácido (1*R*,5*S*,6*R*)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;

ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol-2-il]metil]benzoil]-3-metil-piperidin-4-carboxílico;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-N-((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)benzamida;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-metoxietil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(metoximetil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-fluoropropil)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

(2,4-dicloro-3-((1,4,6-trimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona;

(3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona;

2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamida;

ácido 3-[4-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol-2-il]metil]benzoil]piperazin-1-il]ciclobutanocarboxílico;

2-[[2,6-dicloro-3-[[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]metil]fenil]metil]-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol;

2-(2,6-dicloro-3-((4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metil)bencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol;

2-(2,6-dicloro-3-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)bencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol;

2-(2,6-dicloro-3-((4-(metoximetil)piperidin-1-il)metil)bencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)piperidin-4-ol;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)piperidin-3-ol;

2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)piperidin-4-il)-2-metilpropan-1-ol;

2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)piperidin-4-il)propan-2-ol;

8-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano;

2-(2,6-dicloro-3-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)bencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol;

4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)morfolina;

2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)piperidin-4-il)etanol;

1-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)piperidin-4-il)-2-metilpropan-2-ol;

1-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)piperidin-4-il)etanol;

(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)piperidin-4-il)metanol;

2-(2,6-dicloro-3-((4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)metil)bencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)-3-metilpiperidin-3-ol;

2-((2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)bencil)(etil)amino)etanol;

4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencil)morfolin-3-ona;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-etil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-isopropil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carbonitrilo;

4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo;

(2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carbonitrilo;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((6-cloro-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(1-hidroxietil)piperidin-1-il)metanona;

2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

2-[[2,6-dicloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carbonil]fenil]metil]-3,8-dimetil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(1-hidroxietil)piperidin-1-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-metoxietil)piperidin-1-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo;

(2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metanona;

(R)-(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)metil)fenil)(3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metanona;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carbonitrilo;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carbonitrilo;

(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3S,4S)-etilo;

1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3R,4R)-etilo;

ácido (3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo;

1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-1-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3S,4S)-etilo;

1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-1-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3R,4R)-etilo;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

ácido (3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-1-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-1-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo;

1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzoil)-3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo;

(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido (3*R*,4*R*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;

ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidin-4-carboxílico;

2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3R,4R)-etilo;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético;

ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético;

ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético;

ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético;

ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)indolo-1-carbonil]benzoil]-4-piperidil]acético;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1H-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

2-((2,4-dicloro-5-(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo;

2-((2,4-dicloro-5-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona;

N-(2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-il)acetamida;

ácido 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

2-[[2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil]metil]-N,N,1,4-tetrametil-indolo-6-carboxamida;

2-[[2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil]metil]-N,1,4-trimetil-indolo-6-carboxamida;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico;

(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-carbonitrilo;

ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;

(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona;

(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;

ácido 2-((3R,4S)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético;

(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona;

ácido 2-((3S,4R)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético;

(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona;

(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona;

(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético;

ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético;

ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil—1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético;

ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético; o

ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[7-cloro-5-(trifluorometil)indol-1-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético.

En una trigésimo quinta realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una trigésimo sexta realización, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad que comprende administrar una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en el que la enfermedad es artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartritis indiferenciada, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, uveítis, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, espondiloartritis axial o hidradenitis supurativa.

En una trigésima séptima realización, la invención proporciona un kit que comprende un producto envasado que comprende componentes con los que administrar un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores para el tratamiento de un trastorno autoinmune.

En una trigésimo octava realización, la invención proporciona el kit de acuerdo con la trigésima séptima realización en el que el producto envasado comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores e instrucciones de uso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir, diagnosticar y tratar diversos trastornos médicos en seres humanos o animales. Los compuestos de la presente invención se usan para inhibir o reducir una o más actividades asociadas con los receptores de RORγt, con respecto a los receptores de RORγt en ausencia de los mismos compuestos. Por lo tanto, en un aspecto de

la invención, un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de una enfermedad o trastorno autoinmune, psoriasis, artritis psoriásica, asma, una enfermedad o trastorno alérgico, una enfermedad o trastorno metabólico, y cáncer en un sujeto comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de acuerdo con la fórmula (I), forma estereoisomérica, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno autoinmune se selecciona de psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveítis, enfermedad de injerto contra huésped y lupus. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno alérgico se selecciona de dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno metabólico se selecciona de obesidad, resistencia a la insulina inducida por obesidad, aterosclerosis y diabetes de tipo II. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno oncológico es melanoma.

En una realización, la enfermedad o trastorno es psoriasis o artritis psoriásica. Véase, por ejemplo: Pantelyushin, S. et al. "RORγt^+ innate lymphocytes and γδ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice" *J. Clin. Invest.* 2012, 122:2252; y

Raychaudhuri, S. et al. "Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis," *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013, 44: 183.

En una realización, la enfermedad o trastorno es dermatitis atópica. Véase, por ejemplo: Ma, L. et al. "The imbalance of Th17 cells and $CD4^{+}CD25highFoxp3^{+}$ Treg cells in patients with atopic dermatitis" *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014, 28:1079; y Peiser, M. "Role of Th17 cells in skin inflammation of allergic contact dermatitis" *Clin. Dev. Immunol.* 2013, 261037.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es artritis reumatoide. Véase, por ejemplo: Park, T.-Y. et al. "RORγt-specific transcriptional interactomic inhibition suppresses autoimmunity associated with TH17 cells" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111:18673; y Solt, L. et al. "Action of RORs and their ligands in (patho)\physiology" *Trends Endocrinol. Metab.* 2012, 23:619; y Chang, M. et al. "Pharmacologic repression of retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor γ is therapeutic in the collagen-induced arthritis experimental model" *Arthritis Rheumatol.,* 2014, 66:579.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es espondilitis anquilosante. Véase, por ejemplo: Bidad, K. et al "Effect of all-transretinoic acid on Th17 and T regulatory cell subsets in patients with ankylosing spondylitis" *J. Rheumatol.* 2013, 40:476; y Toussirot, E. et al. "The IL-23/Thl7 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases", *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2012, 1:159.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es esclerosis múltiple. Véase, por ejemplo: Martinez, N. et al. "RORγt, but not T-bet, overexpression exacerbates an autoimmune model for multiple sclerosis" *J. Neuroimmunol.* 2014, 276:(1/2) 142-149; y Codarri, L. et al., "RORγt drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation" *Nat. Immunol.* 2011, 12:560.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es enfermedad inflamatoria del intestino. Véase, por ejemplo: Troncone, E. et al. "Th17 cytokines in inflammatory bowel diseases: discerning the good from the bad" *Intl. Rev. Immunol.* 2013, 32:526; y Leppkes, M. et al. "RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F" *Gastroenterology* 2009, 136:257-267.

En otra realización, las enfermedades o trastornos son colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Véase, por ejemplo: Dong, Z. et al. "Aberrant expression of circulating Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with active and inactive ulcerative colitis" *Intl. J. Mol. Med.* 2013, 31:989; y Kumawat, A. et al. "Microscopic colitis patients demonstrate a mixed Th17/Tc17 and Th1/Tc1 mucosal cytokine profile" *Mol Immunol.* 2013, 55:355.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es uveítis autoinmune. Véase, por ejemplo: Horai, R. et al. "Cytokines in autoimmune uveitis" *J. Interferon Cytokine Res.* 2011, 31:733.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es lupus. Véase, por ejemplo: Yoh, K. et al. "Overexpression of RORγt under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice" *Eur. J. Immunol.* 2012, 42:1999.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). Véase, por ejemplo: Yu, Y. et al. "Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and RORγt in mice" *Blood* 2011, 118:5011.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es aterosclerosis. Véase, por ejemplo: Erbel, C. et al. "IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis" *J. Immunol.* 2014, 193, 4344.

En otra realización, las enfermedades o trastornos son rinitis alérgica, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Véase, por ejemplo: Loubaki, L. et al. "Co-culture of human bronchial fibroblasts and $CD4^+$ T cells increases Th17 cytokine signature" *PLoS One* 2013, 8:e81938/1; y Solt, L. et al. "Action of RORs and their ligands in (patho)\physiology" *Trends Endocrinol. Metab.* 2012, 23:619.

En otra realización, las enfermedades o trastornos son obesidad, y/o resistencia a la insulina y/o diabetes tipo II. Véase, por ejemplo: Solt, L. et al. "ROR inverse agonist suppresses insulitis

and prevents hyperglycemia in a mouse model of type 1 diabetes" *Endocrinology* 2015, 156:869; y Meissburger, B. et al. "Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma" *EMBO Mol. Med.* 2011, 3:637; y Solt, L. "Ligand regulation of retinoic acid receptor-related orphan receptors: implications for development of novel therapeutics" *Curr. Opin. Lipidology* 2010, 21:204.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es melanoma. Véase, por ejemplo: Purwar, R. et al. "Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells" *Nat. Med.* 2012, 18:1248.

Se debe sobreentender además que las combinaciones que se han de incluir en esta invención son aquellas combinaciones útiles para su fin deseado. Los agentes que se exponen más adelante son ilustrativos de los fines y no se pretende que sean limitantes. Las combinaciones, que son parte de la presente invención, pueden ser los compuestos de la presente invención y al menos un agente adicional seleccionado entre las siguientes listas. La combinación puede incluir también más de un agente adicional, por ejemplo, dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición formada puede llevar a cabo su función prevista.

Las combinaciones preferidas son fármaco(s) antiinflamatorio(s) no esteroideos denominados también AINE que incluyen fármacos del tipo ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas son corticoesteroides que incluyen prednisolona; los

efectos secundarios bien conocidos del uso de esteroides pueden reducirse o incluso eliminarse mediante disminución paulatina de la dosis de esteroides requerida cuando los pacientes se tratan en combinación con los compuestos de la presente invención. Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis reumatoide con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: fármaco(s) antiinflamatorio(s) supresores de citocinas (CSAID); anticuerpos contra o antagonistas de otras citocinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, MMP-13 y PDGF. Los compuestos de la invención pueden combinarse con anticuerpos a moléculas superficiales celulares tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA o sus ligandos, incluyendo CD154 (gp39 o CD40L).

Las combinaciones preferidas de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos en la cascada inflamatoria autoinmune y posterior; los ejemplos preferidos incluyen inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1, IL-1RA, etc.) pueden ser eficaces por la misma razón. Otras combinaciones preferidas incluyen Interleucina 11. Otras combinaciones más preferidas son los otros jugadores principales de la respuesta autoinmunitaria que pueden actuar en paralelo, de forma dependiente o en concierto con la función de IL-18, se prefieren

especialmente los antagonistas de IL-12 que incluyen los anticuerpos dirigidos contra IL-12 o los receptores de IL-12 solubles, o las proteínas de unión a IL-12. Se ha mostrado que IL-12 e IL-18 tienen funciones solapantes pero distintas y una combinación de antagonistas para ambos puede ser lo más eficaz. Otra combinación más preferida son los inhibidores dirigidos contra CD4 que no se agotan. Otras combinaciones más preferidas incluyen los antagonistas de la ruta coestimuladora CD80 (B7.1) o CD86 (B7.2) que incluyen anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonistas.

Un compuesto de Fórmula (I) de la invención también se puede combinar con agentes, tales como metotrexato, 6-mercaptopurina, azatioprina sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, cloroquinina/hidroxicloroquina, pencilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, colchicina, corticosteroides (inyecciones orales, inhaladas y locales), agonistas de los adrenorreceptores beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromilo, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetilo, leflunomida, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citocinas proinflamatorias tales como IL-1 (por ejemplo, inhibidores de cinasa NIK, IKK, JAK1, JAK2,

JAK3, p38 o MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de señalización de linfocitos T tales como inhibidores de cinasa, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citocinas solubles y derivados de los mismos (por ejemplo, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citocinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxicloroquina, rofecoxib, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato de sodio y oro, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolac, diclofenaco sódico, oxaprozina, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenaco sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sódico, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, glucosamina sulf/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, tofacitinib, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1 (tal como FTY720), inhibidores de la familia PKC (tal como Ruboxistaurina o AEB-071) y Mesopram. Las combinaciones preferidas incluyen metotrexato o leflunomida y en casos de artritis reumatoide moderados o graves, ciclosporina.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la enfermedad inflamatoria del intestino con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: budenósida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipoxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1β; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos de piridinilimidazol; anticuerpos contra o antagonistas de otras citocinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF; moléculas de superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato de mofetilo; leflunomida; AINE, por ejemplo, ibuprofeno; corticosteroides tales como prednisolona; inhibidores de la fosfodiesterasa; agonistas de adenosina; agentes antitrombóticos; inhibidores del complemento; agentes adrenérgicos; agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tal como IL-1 (por ejemplo, inhibidores de cinasa NIK, IKK, p38 o MAP); inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β; inhibidores de señalización de linfocitos T tales como inhibidores de cinasa; inhibidores de metaloproteinasa; sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptopurinas;

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores de citocinas solubles y derivados de los mismos (por ejemplo, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citocinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13). Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) incluyen inhibidores de PDE4. Un compuesto de Fórmula (I) puede combinarse con corticoesteroides, por ejemplo, budenosida y dexametasona; sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico; olsalazina; y agentes que interfieren con la síntesis o acción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β e IL-1ra; inhibidores de la señalización de los linfocitos T, por ejemplo, inhibidores de las tirosina cinasas; 6-mercaptopurina; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; infliximab; metilprednisolona succinato de sodio; difenoxilato/sulfato de atropina; clorhidrato de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; bitartrato de hidrocodona/apap; clorhidrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colestiramina/sacarosa; clorhidrato de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de midazolam; clorhidrato de oxicodona/acetaminofeno; clorhidrato de prometazina; fosfato de sodio; sulfametoxazol/trimetoprima; celecoxib; policarbófilo; propoxifeno napsilato; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida disodio; fosfato de codeína/apap; clorhidrato de colesevelam; cianocobalamina;

ácido fólico; levofloxacina; metilprednisolona; natalizumab e interferón gamma.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: corticosteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferón-β1a (AVONEX®; Biogen); interferón-β1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); interferón α-n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferón-α (Alfa Wassermann/J&J), interferón β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferón α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolímero 1 (Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; cladribina; anticuerpos o antagonistas de otras citocinas o factores de crecimiento humanos y sus receptores, por ejemplo, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Un compuesto de Fórmula (I) puede combinarse con anticuerpos dirigidos contra moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. Un compuesto de Fórmula (I) puede combinarse también con agentes tales como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, un agonista de S1P1, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos,

inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por las citocinas proinflamatorias tal como IL-1 (por ejemplo, inhibidores de las cinasas NIK, IKK, p38 o MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de TACE, inhibidores de la señalización de los linfocitos T tales como inhibidores de las cinasas, inhibidores de las metaloproteinasas, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores solubles de las citocinas y sus derivados (por ejemplo, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citocinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-13 y TGFβ).

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple en la que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) para incluir interferón-β, por ejemplo, IFNβ1a e IFNβ1b; copaxona, corticosteroides, inhibidores de la caspasa, por ejemplo, inhibidores de la caspasa-1, inhibidores de IL-1, y anticuerpos dirigidos contra el ligando de CD40 y CD80.

Un compuesto de Fórmula (I) puede combinarse también con agentes, tales como alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliproden, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol, α-immunocina NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, antagonistas de los receptores de las quimiocinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC.CBD (agonistas cannabinoideos), MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, anticuerpo dirigido contra el receptor de IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap

1258 (RDP-1258), sTNF-R1, anticuerpo o inhibidores de TNF de molécula pequeña, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas del interferón gamma y agonistas de IL-4.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la espondilitis anquilosante con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenaco, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina y prednisona.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la psoriasis con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: calcipotrieno, propionato de clobetasol, triamcinolona acetonida, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, betametasona diprop aumentada, fluocinolona acetonida, acitretina, champú de alquitrán, valerato de betametasona, furoato de mometasona, ketoconazol, pramoxina/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolida, urea, betametasona, propionato de clobetasol /emoliente, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula hidratante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus, alquitrán de carbón, diacetato de diflorasona, etanercept folato, ácido láctico, metoxsalen, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, bronceador solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina,

clocortolona pivalato, extracto de carbono, alquitrán de carbón/ácido salicílico, alquitrán de carbón/ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida/emoliente, aceite mineral/aceite de ricino/lactato sódico, aceite mineral/aceite de cacahuete, petróleo/miristato de isopropilo, psoralen, ácido salicílico, jabón/tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina, ABT-874 y ustekinamab.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis psoriásica con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: metotrexato, etanercept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxicloroquina, prednisona, sulindaco, betametasona diprop aumentada, infliximab, metotrexato, folato, triamcinolona acetonida, diclofenaco, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenaco sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetina sódica, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenaco sódico/misoprostol, fluocinonida, sulfato de glucosamina, tiomolato de oro sodio, bitartrato de hidrocodon/apap, ibuprofeno, risedronato sódico, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, y alefacept.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la restenosis con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578, y acetaminofeno.

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para el LSE (lupus) con los que se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes: AINE, por ejemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; antipalúdicos, por ejemplo, hidroxicloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidores de la síntesis de purinas, por ejemplo, Cellcept®. Un compuesto de Fórmula (I) puede combinarse también con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y los agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citocinas proinflamatorias tal como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la caspasa análogos a los inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β e IL-1ra. Se puede utilizar también un compuesto de Fórmula (I) con los inhibidores de la señalización de los linfocitos T, por ejemplo, inhibidores de la tirosina cinasa; o moléculas que se dirigen a moléculas que activan los linfocitos T, por ejemplo anticuerpos CTLA-4-IgG o anticuerpos de familia dirigida contra B7, anticuerpos de la familia dirigida contra PD-1. Un compuesto de Fórmula (I) (puede combinarse con IL-11 o anticuerpos dirigidos contra citocinas, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo dirigido contra IFNg) o anticuerpos del receptor anti-receptor, por ejemplo anticuerpo dirigido contra el receptor de IL-6 o anticuerpos dirigidos contra moléculas superficiales de linfocitos B.

También se puede usar un compuesto de Fórmula (I) con LJP 394 (abetimus), agentes que agotan o inactivan linfocitos B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20) y linfostat-B (anticuerpo anti-BlyS).

En la presente invención son aplicables las siguientes definiciones:

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o una combinación de dos o más de dichos compuestos, que inhibe, total o parcialmente, la progresión de la dolencia o alivia, al menos parcialmente, uno o más síntomas de la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser también una cantidad que es profilácticamente eficaz. La cantidad que es terapéuticamente eficaz dependerá del tamaño y del sexo del paciente, la dolencia que se está tratando, la gravedad de la dolencia y el resultado buscado. Para un paciente dado, se puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que se obtienen mediante reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico o ácidos orgánicos tales como ácido sulfónico, ácido carboxílico, ácido organofosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido

benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico (por ejemplo (+) o (-)-ácido tartárico o sus mezclas), aminoácidos (por ejemplo (+) o (-)-aminoácidos o sus mezclas), y similares. Estas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

Determinados compuestos de Fórmula (I) que tienen sustituyentes ácidos pueden existir como sales con bases farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de lisina y sales de arginina. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

Determinados compuestos de Fórmula (I) y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina y la presente invención incluye cada forma cristalina y sus mezclas.

Determinados compuestos de Fórmula (I) y sus sales pueden existir también en la forma de solvatos, por ejemplo, hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y sus mezclas.

Determinados compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales, y existen en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de Fórmula (I) contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye los enantiómeros y las mezclas de enantiómeros, tales como las mezclas racémicas. Los enantiómeros pueden resolverse mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisómeras que se

pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisómeros que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquida o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, esterificación enzimática, o cromatografía gas-liquida o líquida en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, por ejemplo, unida a un ligando quiral o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, se pueden sintetizar enantiómeros específicos usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene más de un centro quiral, puede existir en formas diastereoisómeras. Los compuestos diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía o cristalización, y los enantiómeros individuales pueden separarse como se ha descrito anteriormente. La presente invención incluye todos los diastereoisómeros de compuestos de Fórmula (I) y sus mezclas.

Determinados compuestos de Fórmula (I) pueden existir en diferentes formas tautómeras o como diferentes isómeros

geométricos, y la presente invención incluye todos los tautómeros y/o isómeros geométricos de los compuestos de Fórmula (I) y sus mezclas.

Determinados compuestos de Fórmula (I) pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que se pueden separar. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un único enlace asimétrico, debido, por ejemplo, a que su impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes confórmeros. La presente invención incluye todos los isómeros conformacionales de compuestos de Fórmula (I) y sus mezclas.

Determinados compuestos de Fórmula (I) pueden existir en forma de iones híbridos y la presente invención incluye todas las formas de ion híbrido de los compuestos de Fórmula (I) y sus mezclas.

Como se usa en el presente documento el término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco progenitor *in vivo* en algún proceso químico fisiológico (por ejemplo, un profármaco que se lleva al pH fisiológico se convierte en la forma farmacéutica deseada). Los profármacos son frecuentemente útiles ya que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco progenitor. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que el fármaco progenitor no lo está. El profármaco puede tener también una solubilidad mejorada en las composiciones farmacológicas

comparado con el fármaco progenitor. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención en el que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de la membrana celular cuando la solubilidad en agua no es beneficiosa, pero a continuación se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico una vez en el interior de la célula cuando la solubilidad del agua es beneficiosa.

Los profármacos tienen muchas propiedades útiles. Por ejemplo, un profármaco puede ser más soluble en agua que el fármaco final, facilitando por tanto la administración intravenosa del fármaco. Un profármaco puede tener también un nivel mayor de biodisponibilidad oral que el fármaco final. Después de la administración, el profármaco se escinde enzimáticamente o químicamente para liberar el último fármaco en la sangre o tejido.

Los profármacos ejemplares tras la escisión liberan el ácido libre correspondiente y tales restos formadores de éster hidrolizables de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, sustituyentes de ácido carboxílico en los que el hidrógeno libre está reemplazado por alquilo (C_1-C_4), alcanoiloximetilo (C_1-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo (C_4-C_9), 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, *N*-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(*N*-(alcoxicarbonil)amino)etilo que

tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-*N,N*-alquilamino (C_1-C_2)alquilo (C_2-C_3) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), *N,N*-dialquilcarbamoil (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2) y piperidin-, pirrolidin- o morfolin-alquilo (C_2-C_3).

Otros profármacos ilustrativos liberan un alcohol de Fórmula (I) en el que el hidrógeno libre del sustituyente hidroxilo (por ejemplo, R^1 contiene hidroxilo) está sustituido por alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-((C_1-C_6)alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-((C_1-C_6)alcanoiloxi)etilo, alcoxicarboniloximetilo (C_1-C_{12}), N-(C_1-C_6)alcoxicarbonilamino-metilo, succinoílo, (C_1-C_6)alcanoílo, α-amino(C_1-C_4)alcanoílo, arilactilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo en el que dichos restos α-aminoacilo son de forma independiente cualquiera de los L-aminoácidos que se producen naturalmente en las proteínas $P(O)(OH)_2$, -P(O)(O-alquilo (C_1-C_6))$_2$ o glicosilo (el radical resultante de la separación del hidroxilo del hemiacetal de un hidrato de carbono).

Los términos "heterocíclico", "heterociclilo" o "heterociclileno", como se usan en el presente documento, incluyen sistemas de anillo no aromáticos, incluyendo, pero sin limitación, anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y espirocíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación, para evitar dudas, el grado de insaturación no da como resultado un sistema de anillo aromático) y tienen de 5 a 12 átomos, incluyendo al menos un heteroátomo, tal

como nitrógeno, oxígeno o azufre. A fines ilustrativos, que no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: azepinilo, azetidinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinucludinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroindolilo, tiomorfolinilo y tropanilo.

El término "heteroarilo" o "heteroarileno", como se usa en el presente documento, incluye sistemas de anillo aromático, incluyendo, pero sin limitación, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, y tienen de 5 a 12 átomos, incluyendo al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Para propósitos de ilustración, que no deben interpretarse como que limitan el alcance de esta invención: azaindolilo, benzo(*b*)tienilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, 6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinilo, 1,6-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina, 3*H*-3,4,6,8a-tetraaza-asindacenilo, 3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1,6-dihidro-1,2,5,6-tetraza-as-indacenilo,

3*H*-3,4,8a-triaza-as-indacenilo, 6*H*-3-oxa-2,5,6-triaza-as-indacenilo, 3,6-dihidro-2,3,6-tetraaza-as-indacenilo, 1,6-dihidro-dipirrolo[2,3-*b*;2'3'-*d*]piridinilo, 6*H*-3-tia-2,5,6-triaza-as-indacenilo, 4,5-dihidro-1*H*-benzo[b]azepin-2(3*H*)-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona, 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona o 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo o 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridina.

Como se usa en el presente documento, "alquilo", "alquileno" o indicaciones, tales como "(C_1-C_8)" incluyen hidrocarburos de cadena lineal o ramificados que están completamente saturados. Son ejemplos de alquilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y sus isómeros. Como se usa en el presente documento, "alquenilo", "alquenileno", "alquinileno" y "alquinilo" significa C_2-C_8 e incluye hidrocarburos de cadena lineal o ramificados que contienen una o más unidades de insaturación, uno o más dobles enlaces para alquenilo y uno o más triples enlaces para alquinilo.

Como se usa en el presente documento, grupos "aromáticos" (o grupos "arilo" o "arileno") incluyen sistemas de anillo carbocíclico aromático (por ejemplo, fenilo) y sistemas de anillo aromático policíclico condensado (por ejemplo, naftilo, bifenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

Como se usa en el presente documento “cicloalquilo” o “cicloalquileno” significa hicrocarburos monocíclicos o multicíclicos C_3-C_{12} (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos, espirocíclicos, etc.) que están completamente saturados. Los ejemplos de un grupo cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

biciclo[1.1.1]pentilo, y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, “cicloalquenilo” significa hidrocarburos monocíclicos o multicíclicos C_3-C_{12} (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos, espirocíclicos, etc.) que tienen uno o más enlaces insaturados pero esto no se considera un grupo aromático. Los ejemplos de grupo cicloalquenilo son ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usa en el presente documento, muchos restos o sustituyentes se denominan como que están "sustituidos" u "opcionalmente sustituidos". Cuando un resto está modificado por uno de estos términos, a no ser que se indique otra cosa, denota que cualquier parte del resto conocida por un experto en la materia como disponible para sustitución pueda estar sustituida, lo que incluye uno o más sustituyentes, donde si hay más de un sustituyente, entonces cada sustituyente se selecciona independientemente. Dichos medios para sustitución son bien conocidos en la materia y/o se enseñan por la presente divulgación. A fines ilustrativos, que no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente invención, algunos ejemplos de grupos que son sustituyentes son: grupos alquilo (C_1-C_8), grupos alquenilo (C_2-C_8), grupos alquinilo (C_2-C_8), grupos cicloalquilo (C_3-C_{10}), halógeno (F, Cl, Br o I), grupos alquilo (C_1-C_8)halogenados (por ejemplo, pero sin limitación, $–CF_3$), grupos -O-alquilo (C_1-C_8), =O, $=CH_2$, -OH, -CH_2OH, -CH_2NH_2, alquil (C_1-C_4)-OH, -$CH_2CH_2OCH_2CH_3$, grupos -S-alquilo (C_1-C_8), -SH, grupos -NH-alquilo (C_1-C_8), grupos -N(alquilo

$(C_1\text{-}C_8))_2$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)$-alquilo $(C_1\text{-}C_4)$, $-CH_2NHC(O)CH_2Cl$, $-CH_2NHC(O)CH_2CN$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)C(=CH_2)CH_3$, $-CH_2NHC(O)$alquinilo $(C_2\text{-}C_4)$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2$-piperidinilo, -alquil $(C_1\text{-}C_4)$-morfolinilo, $-CH_2NHC(O)CH_2O$-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $(C_1\text{-}C_4)$, $-C(O)$alquilo $(C_1\text{-}C_4)$, $-C(O)$alcoxi $(C_1\text{-}C_4)$, $-C(O)N(H)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)$heteroarilo $(C_1\text{-}C_6)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)$alquilo $(C_1\text{-}C_4)$, $-NHC(O)$alquenilo $(C_2\text{-}C_4)$, $-NHC(O)CH_2CN$, $-S(O)_2$alquilo $(C_1\text{-}C_4)$, $-S(O)_2$heteroarilo $(C_1\text{-}C_6)$, $-S(O)_2(C_1\text{-}C_6)$heterociclilo $(C_1\text{-}C_6)$, 4-metilpiperazinacarbonilo, -alquil $(C_1\text{-}C_4)C(O)NH_2$, grupos $-C(O)NH$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, $-C(O)N($alquilo $(C_1\text{-}C_8))_2$, grupos $-C(O)N(H)$cicloalquilo $(C_3\text{-}C_8)$, $-C(O)$alcoxi $(C_1\text{-}C_4)$, $-NHC(O)H$, grupos $-NHC(O)$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, grupos $-NHC(O)$cicloalquilo $(C_3\text{-}C_8)$, $-N($alquil $(C_1\text{-}C_8))C(O)H$, grupos $-N($alquil $(C_1\text{-}C_8))C(O)$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, $-NHC(O)NH_2$, grupos $-NHC(O)NH$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, grupos $-N($alquil $(C_1\text{-}C_8))C(O)NH_2$, grupos $-NHC(O)N($alquilo $(C_1\text{-}C_8))_2$, grupos $-N($alquil $(C_1\text{-}C_8))C(O)N($alquilo $(C_1\text{-}C_8))_2$, $-N($alquil $(C_1\text{-}C_8))C(O)NH($alquilo $(C_1\text{-}C_8))$, $-NHCH_2$-heteroarilo, bencilo, $-OCH_2$-heteroarilo, $-C(O)H$, grupos $-C(O)$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, $-CN$, $-NO_2$, grupos $-S(O)$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, grupos $-S(O)_2$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, grupos $-S(O)_2N($alquilo $(C_1\text{-}C_8))_2$, grupos $-S(O)_2NH$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, grupos $-S(O)_2NH$cicloalquilo $(C_3\text{-}C_8)$, grupos $-S(O)_2NH_2$, grupos $-NHS(O)_2$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, grupos $-N($alquil $(C_1\text{-}C_8))S(O)_2$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, grupos -alquil $(C_1\text{-}C_8)$-O-alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, grupos -O-alquil $(C_1\text{-}C_8)$-O-alquilo $(C_1\text{-}C_8)$, $-C(O)OH$, grupos $-C(O)O$alquilo $(C_1\text{-}C_8)$,

NHOH, grupos NHOalquilo (C_1-C_8), grupos -O-alquilo (C_1-C_8) halogenado (por ejemplo, pero sin limitación -OCF_3), grupos -$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_8) halogenado (por ejemplo, pero sin limitación, -$S(O)_2CF_3$),grupos -S-alquilo (C_1-C_8) halogenados (por ejemplo, pero sin limitación –SCF_3), -heterociclilo (C_1-C_6) (por ejemplo, pero sin limitación, pirrolidina, tetrahidrofurano, pirano o morfolina), -heteroarilo (C_1-C_6) (por ejemplo, pero sin limitación, tetrazol, imidazol, furano, pirazina o pirazol), -fenilo, bencilo opcionalmente sustituido, grupos -NHC(O)O-alquilo (C_1-C_6), grupos -N(alquil (C_1-C_6))C(O)O-alquilo (C_1-C_6), grupos -C(=NH)-alquilo (C_1-C_6), grupos -C(=NOH)-alquilo (C_1-C_6) o grupos -C(=N-O-alquil (C_1-C_6))-alquilo (C_1-C_6).

El término "kit" como se usa en el presente documento se refiere a un producto envasado que comprende componentes con los cuales administrar un compuesto de Fórmula (I) de la invención para el tratamiento de un trastorno autoinmunitario. El kit comprende preferentemente una caja o recipiente que mantiene los componentes del kit. La caja o recipiente se prefija con una etiqueta de protocolo homologado por el organismo federal estadounidense de alimentos y fármacos. La caja o recipiente incluye componentes de la invención que están contenidos preferentemente en recipientes de plástico, polietileno, polipropileno, etileno, o propileno. Los recipientes pueden ser tubos o botellas tapados. El kit puede incluir también instrucciones para administrar un compuesto de Fórmula (I).

Se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención a un paciente humano por sí mismos o en composiciones farmacéuticas cuando se mezclan con transportadores o excipiente(s) biológicamente adecuados a dosis para tratar o mejorar una enfermedad o dolencia como se describe en el presente documento. Se pueden administrar también las mezclas de estos compuestos al paciente como una mezcla sencilla o en composiciones farmacéuticas formuladas de manera adecuada. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad del compuesto o compuestos suficientes para dar como resultado la prevención o atenuación de una enfermedad o dolencia como se describe en el presente documento. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud pueden encontrarse en referencias bien conocidas por una persona normalmente experta en la materia, tal como "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Las rutas de administración adecuadas pueden, por ejemplo, incluir la administración oral, mediante colirios, rectal, transmucosal, tópica o intestinal; la administración parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutánea, intramedular, así como intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, o intraocular.

De forma alternativa, se puede administrar el compuesto de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección

del compuesto directamente en un sitio edematoso, a menudo en un depósito o formulación de liberación sostenida.

Además, se puede administrar el fármaco en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico de células endoteliales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de una manera que es por sí misma conocida, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Pueden formularse de esta manera las composiciones farmacéuticas para el uso de acuerdo con la presente invención de una manera convencional utilizando uno o más transportadores fisiológicamente aceptables que comprende excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada es dependiente de la vía de administración seleccionada.

Para la inyección, los agentes de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o un tampón fisiológico salino. Para la administración transmucosal, se usan penetrantes adecuados para la barrera que se va a permear en la formulación. Se conocen generalmente en la materia dichos penetrantes.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con transportadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia. Dichos transportadores permiten a los compuestos de la invención formularse como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en concreto, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una de sus sales tal como alginato de sodio.

Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Con este fin, se pueden utilizar soluciones azucaradas concentradas que pueden contener, opcionalmente, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes o mezclas de

disolventes orgánicos adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de los comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas de dos piezas preparadas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de dos piezas pueden contener los principios activos en premezcla con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como estearato de talco o magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o comprimidos masticables formulados de manera convencional.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos para el uso de acuerdo con la presente invención se administran convenientemente en la forma de una presentación para pulverización en aerosol a partir de envases o un nebulizador presurizado, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo,

diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de por ejemplo, gelatina, para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, inyección mediante bolo o infusión continua. Se pueden presentar formulaciones para inyección en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones de inyecciones oleosas adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyecciones acuosas

pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua exenta de pirógeno estéril, antes del uso.

Los compuestos pueden formularse también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, supositorios que contienen bases convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos pueden formularse también como preparación de depósito. Dichas formulaciones duraderas pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular mediante inyección intramuscular). De esta manera, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, como una sal muy poco soluble.

Un ejemplo de un transportador farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema cosolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero

orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. El sistema cosolvente puede ser el sistema cosolvente VPD. VPD es una solución al 3 % en p/v de alcohol bencílico, 8 % en p/v del tensioactivo no polar polisorbato 80, y 65 % en p/v de polietilenglicol 300 preparado hasta un volumen en etanol absoluto. El sistema cosolvente VPD (VPD:5W) consiste en VPD diluido 1:1 con una solución de dextrosa al 5 % en agua. Este sistema cosolvente disuelve los compuestos hidrófobos bien, y produce por sí mismo una baja toxicidad tras la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema cosolvente pueden variarse considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, puede variarse la identidad de los componentes del cosolvente: por ejemplo, pueden utilizarse otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en vez del polisorbato 80; puede variarse el tamaño de la fracción del polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden sustituir el polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona, y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituirse por dextrosa.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de administración para los compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o transportadores de administración de los fármacos hidrófobos. Se pueden emplear también determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque usualmente, al coste de una mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse utilizando un sistema de liberación continua, tal como

matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación continua y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación continua, dependiendo de su naturaleza química, pueden liberar los compuestos durante unas pocas semanas hasta aproximadamente 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de la proteína.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también transportadores o excipientes sólidos o en fase gel adecuados. Los ejemplos de dichos transportadores o excipientes incluyen, pero no de forma limitativa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

Muchos de los compuestos de la invención pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Se pueden formar sales farmacéuticamente compatibles con muchos ácidos, incluyendo, pero no de forma limitativa, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos o protónicos diferentes que son las formas de bases libres correspondientes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios

activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su objetivo previsto. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad eficaz para prevenir el desarrollo o aliviar los síntomas existentes del sujeto que se está tratando. La determinación de las cantidades eficaces está comprendida sobradamente en las capacidades de las personas expertas en la materia.

Para cualquier compuesto utilizado en un método de la presente invención, puede estimarse inicialmente la dosis terapéuticamente eficaz a partir de ensayos celulares. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos celulares y animales para conseguir un intervalo de concentración en circulación que incluye la CI_{50} como se ha determinado en ensayos celulares (por ejemplo, la concentración del compuesto de ensayo que consigue una inhibición semimáxima de una actividad proteína cinasa dada). En algunos casos, es adecuado determinar la CI_{50} en presencia de albúmina sérica del 3 al 5 % ya que dicha determinación es una aproximación a los efectos de unión de la proteína plasmática sobre el compuesto. Dicha información puede utilizarse para determinar con más precisión las dosis útiles en seres humanos. Además, los compuestos más preferidos para administración sistémica inhiben eficazmente la señalización de la proteína cinasa en células intactas que son alcanzables con seguridad en plasma.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de compuesto que da como resultado la mejora de los síntomas en un

paciente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos normalizados en cultivos celulares o animales experimentales, determinando, por ejemplo, la dosis máxima tolerada (DMT) y la DE_{50} (dosis eficaz para una respuesta máxima del 50 %). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre MTD y ED_{50}. Se prefieren los compuestos que presentan elevados índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivos celulares y estudios animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se basa preferentemente en un intervalo de concentraciones en circulación que incluye la ED_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar en este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden seleccionarse por el médico a cargo del paciente a la vista de la dolencia del paciente (véase, por ejemplo, Fingl et al., 1975, en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Cap. 1, pág. 1). En el tratamiento de las crisis, puede requerirse la administración de una solución de bolo o infusión aguda de una DMT para obtener una rápida respuesta.

La cantidad de la dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del resto activo

que son suficientes para mantener los efectos moduladores de la cinasa, o la concentración eficaz mínima (CEM). La CEM variará para cada compuesto, pero se puede estimar a partir de los datos *in vitro*, por ejemplo, la concentración necesaria para conseguir un 50-90 % de inhibición de la proteína cinasa utilizando los ensayos descritos en el presente documento. Las dosificaciones necesarias para conseguir la CEM dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, los ensayos o bioensayos de HPLC se pueden usar para determinar las concentraciones en plasma.

Pueden determinarse también los intervalos de dosificación utilizando el valor de la CEM. Los compuestos deben administrarse utilizando un régimen que mantiene los niveles en plasma por encima de la CEM durante un 10-90 % del tiempo, preferentemente entre un 30-90 % y lo más preferente entre un 50-90 % hasta que se consigue la mejora deseada de los síntomas. En los casos de la administración local o la captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma.

La cantidad de la composición administrada, por supuesto, dependerá del sujeto que se está tratando, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y el criterio del médico a cargo del tratamiento.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más

formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una hoja metálica o de plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formuladas en un transportador farmacéutico compatible pueden también prepararse, colocarse en un recipiente adecuado, y marcarse para el tratamiento de una dolencia indicada.

En algunas formulaciones puede ser beneficioso usar los compuestos de la presente invención en la forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo, como la obtenida de un molino accionado por fluidos.

Se ilustra el uso de compuestos de la presente invención en la fabricación de composiciones farmacéuticas en la siguiente descripción. En esta descripción, la expresión "compuesto activo" representa cualquier compuesto de la invención, pero particularmente cualquier compuesto que es el producto final de uno de los siguientes Ejemplos:

a) Cápsulas

En la preparación de las cápsulas, se pueden desagregar y mezclar 10 partes en peso del compuesto activo y 240 partes en peso de lactosa. La mezcla puede cargarse en cápsulas de gelatina dura, conteniendo cada cápsula una dosis unitaria o parte de una dosis unitaria de compuesto activo.

b) Comprimidos

Se pueden preparar comprimidos, por ejemplo, a partir de los siguientes ingredientes.

	Partes en peso
Compuesto activo	10
Lactosa	190
Almidón de maíz	22
Polivinilpirrolidona	10
Estearato de magnesio	3

El compuesto activo, la lactosa y parte del almidón se pueden agregar, mezclar y la mezcla resultante puede granularse con una solución de polivinilpirrolidona en EtOH. El granulado seco puede mezclarse con el estearato de magnesio y el resto del almidón. La mezcla se comprime a continuación en una máquina empastilladora para proporcionar comprimidos conteniendo cada uno una dosis unitaria o una parte de una dosis unitaria del compuesto activo.

c) Comprimidos revestidos entéricos

Se pueden preparar comprimidos mediante el método descrito en (b) anteriormente. Los comprimidos pueden ser revestidos entéricos de una manera convencional utilizando una solución al 20% de acetato ftalato de celulosa y 3% de ftalato de dietilo en EtOH:DCM (1:1).

d) Supositorios

En la preparación de supositorios, por ejemplo, se pueden incorporar 100 partes en peso de compuesto activo en 1300 partes en peso de base de supositorios de triglicéridos y la mezcla se

formó en supositorios, conteniendo cada uno una cantidad terapéuticamente eficaz de principio activo.

En las composiciones de la presente invención el compuesto activo puede, si se desea, asociarse con otros ingredientes farmacológicamente activos compatibles. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otro agente terapéutico que es conocido para tratar una enfermedad o dolencia descrita en el presente documento. Los compuestos de la invención se pueden administrar antes de, posteriormente a o de forma simultánea con el agente farmacéutico adicional, cualquiera que sea el curso de administración adecuado. Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen, pero no de forma limitativa, esteroides antiedémicos, AINE, inhibidores de ras, agentes dirigidos contra IL1, antihistaminas, antagonistas de PAF, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, inhibidores de la NO sintasa, inhibidores Akt/PTB, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de PKC, inhibidores de la cinasa PI3, inhibidores de la calcineurina e inmunosupresores. Los compuestos de la invención y los agentes farmacéuticos adicionales actúan tanto de forma aditiva como sinérgica.

La presente invención comprende también el uso de un compuesto de Fórmula (I) como medicamento.

La presente invención también proporciona un método para tratar artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria

del intestino, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis asociada con enfermedad inflamatoria del intestino, espondiloartritis indiferenciada, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, uveítis, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, espondiloartritis axial o hidraenitis supurativa, y/u otros trastornos del sistema inmune que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) a un mamífero, particularmente un ser humano que lo necesite.

ABREVIATURAS

ACN	acetonitrilo	g	gramo
AcOH	Ácido acético	HATU	3-Óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
ac.	acuoso	l	litro
BOC_2O	dicarbonato de di-*terc*-butilo	LDA	diisopropilamida de litio
BuLi	n-Butil·litio	MeOH	metanol
conc.	concentrado	MTBE	metil *terc*-butil éter
DCM	diclorometano	NBS	N-bromo succinimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina	NH_4OAc	acetato amónico
DME	dimetoxietano	NMP	*N*-metil-2-pirrolidona

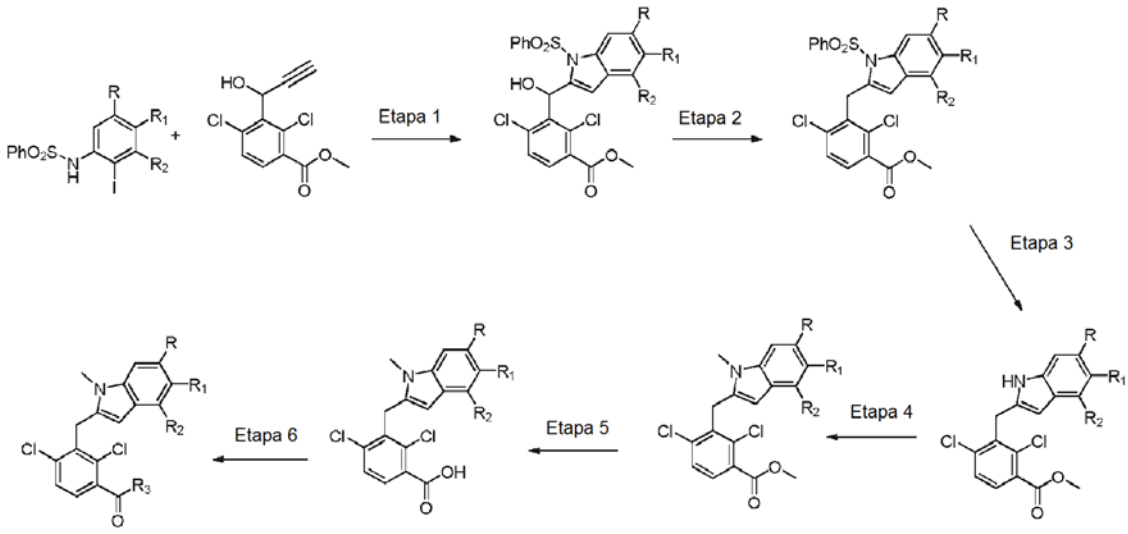
DMF	dimetilformamida	$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
DMSO	dimetilsulfóxido	ta	temperatura ambiente
Et_2O	éter dietílico	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
EtOAc	acetato de etilo	TFA	ácido trifluoroacético
EtOH	EtOH	THF	tetrahidrofurano
equiv.	equivalentes	TLC	cromatografía de capa fina
FCC	Cromatografía en columna ultrarrápida	T3P	2,4,6-Trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano
h	hora(s)		

ESQUEMAS SINTÉTICOS GENERALES

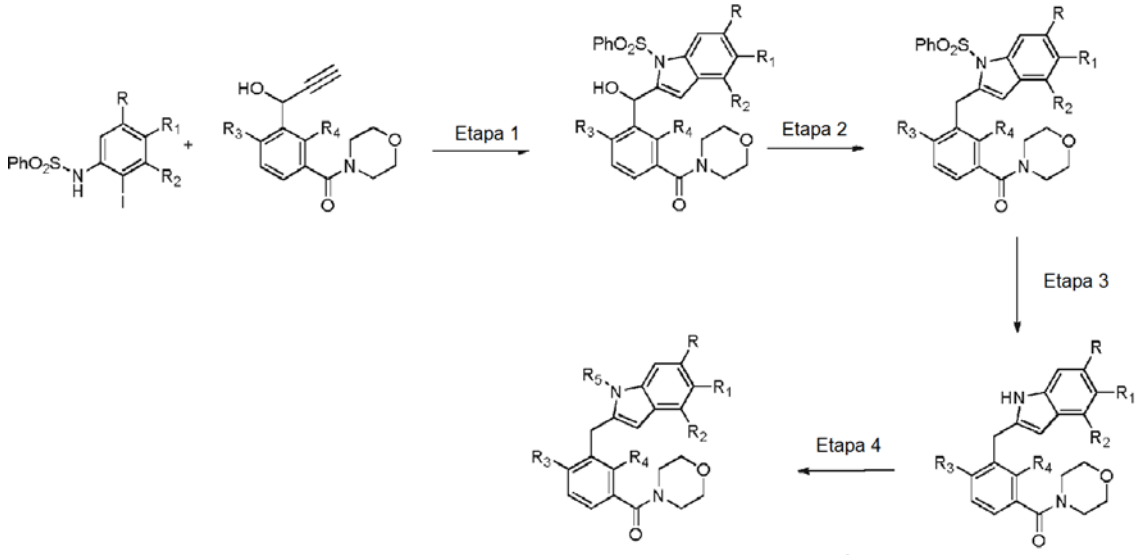
Los compuestos de la invención pueden prepararse usando las transformaciones sintéticas ilustradas en los Esquemas I-XXIII. Los materiales de partida están disponibles en el mercado, pueden prepararse por los procedimientos descritos en el presente documento, mediante procedimientos bibliográficos o mediante procedimientos que serían bien conocidos para un experto en la técnica de química orgánica.

Esquema I. En el Esquema I se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzamida de la invención, y se describen adicionalmente en

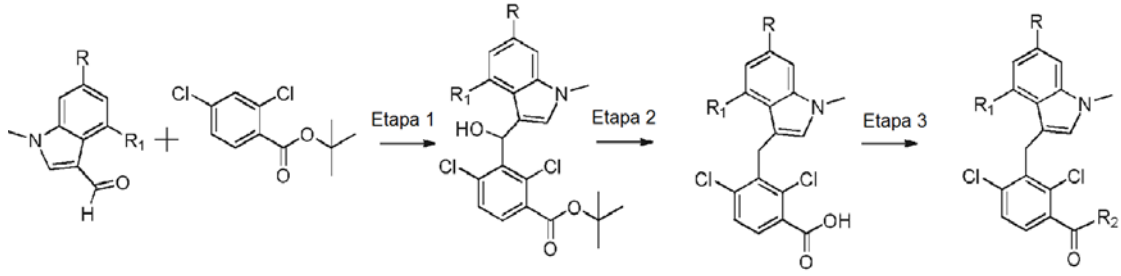
el Ejemplo A, A1, L, M, V, AA, AC, AX: (R= Br, CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= amina primaria o secundaria).



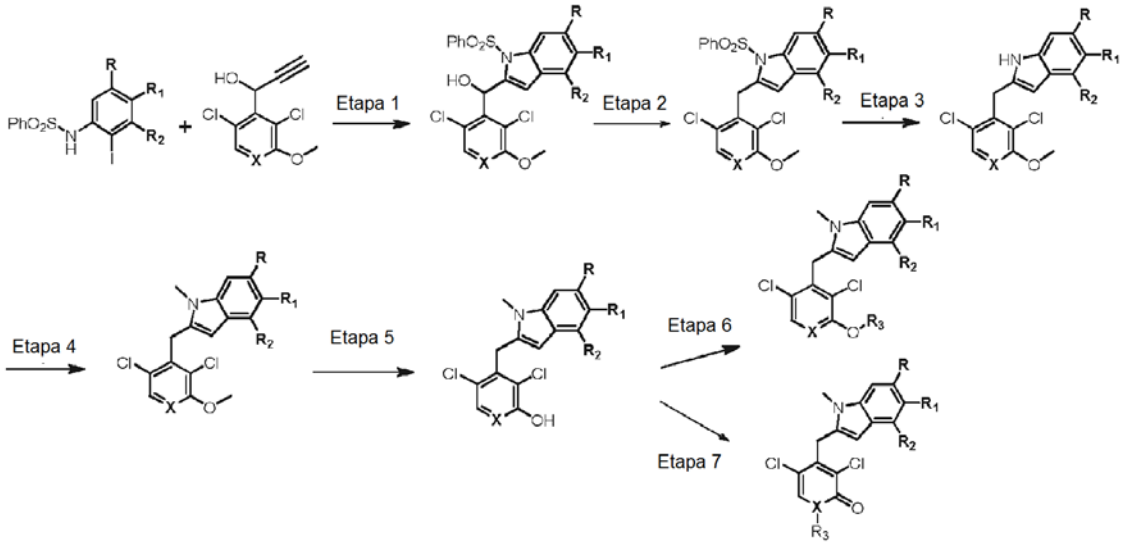
Esquema II. En el Esquema II se ilustran métodos generales para preparar compuestos de (2,4-dicloro-3-((1-alquil-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona de la invención, y se describen adicionalmente en el Ejemplo C, D, E, P, AB, AE: (R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2= CN, CF_3, Me, H; R_3= Cl, Me, H; R_4= Cl, Me, H: R_5 = sustituyente de H, alquilo o acilo).



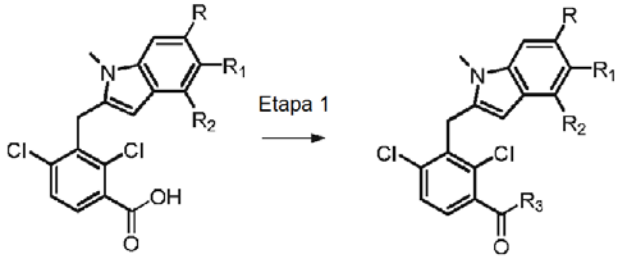
Esquema III. En el Esquema III se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzamida)) de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo F: (R= CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2 = amina primaria o secundaria).



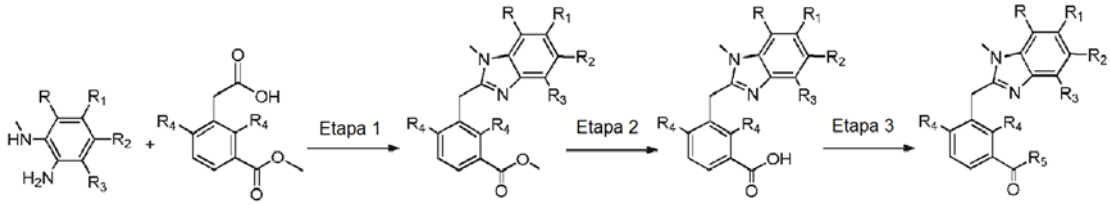
Esquema IV. En el Esquema IV se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2-(2,6-dicloro-3-alcoxibencil)-1-metil-1*H*-indol de la invención y se describen adicionalmente en los Ejemplos W, X, Y, Z, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, BI: (R = CN, CF_3, Me, H; R_1= CN, CF_3, Me, H; R_2 = CN, CF_3, Me, H; R_3 = H, alquilo, cicloalquilo, CH_2-heterociclo; X = C o N).



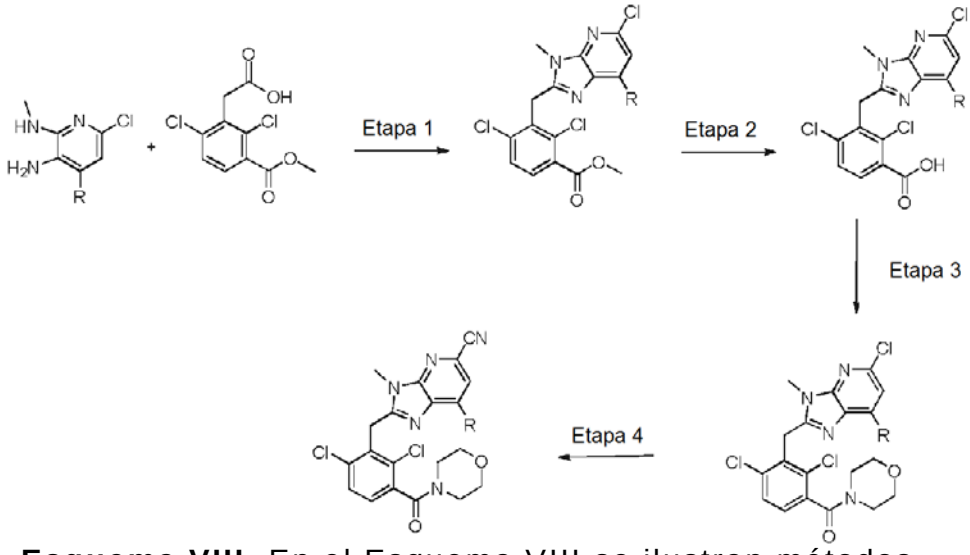
Esquema V. En el Esquema V se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 3,5-dicloro-4-((1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo R: (R = CN, CF_3, Me, Cl, H; R_1= CN, CF_3, Me, Cl, H; R_2= CN, CF_3, Me, Cl, H; R_3 = amina primaria o secundaria).



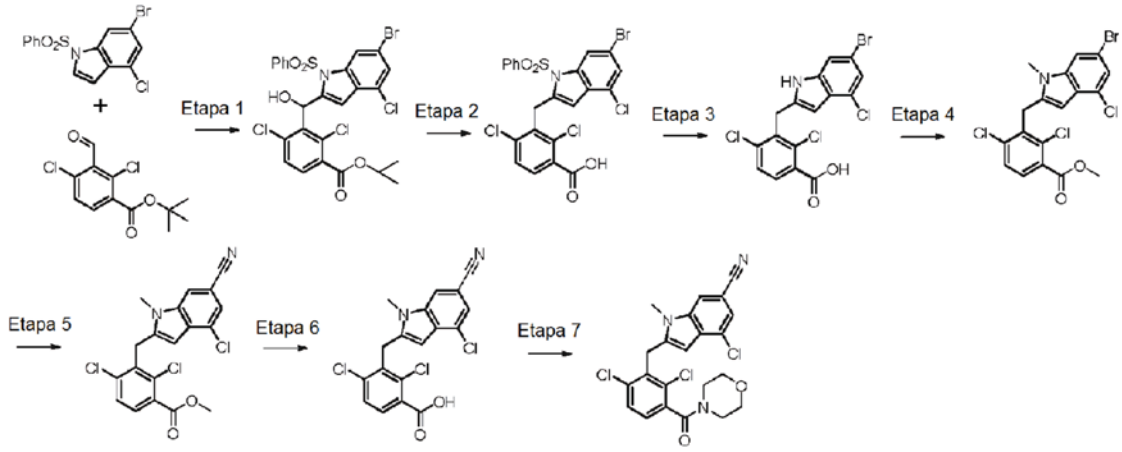
Esquema VI. En el Esquema VI se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-disustituida-3-((1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo BJ, BK, BL, BM, BN, BQ, BR, BU, BV, BY, BZ, CA, CB: (R = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_2 = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_3 = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_4 = Cl, alquilo; R_5 amina primaria o secundaria).



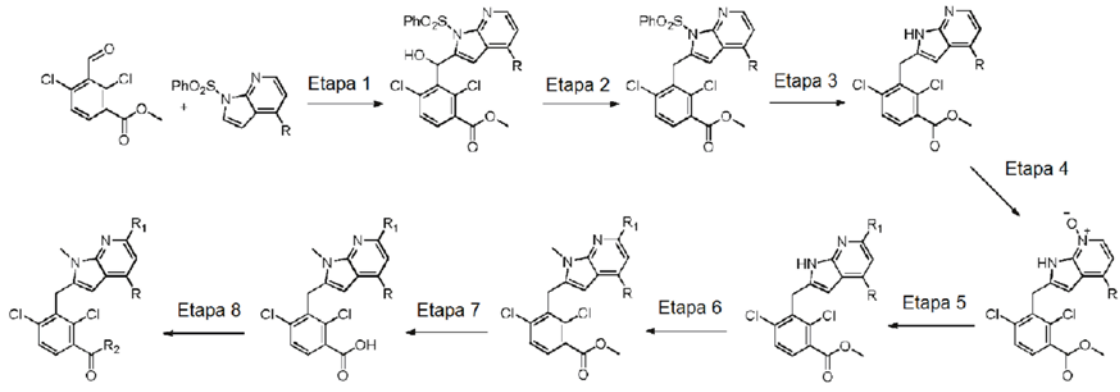
Esquema VII. En el Esquema VII se ilustran métodos generales para preparar compuestos de (2,4-dicloro-3-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)fenil)(morfo-lino)metanona de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo CI, DA: (R = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H).



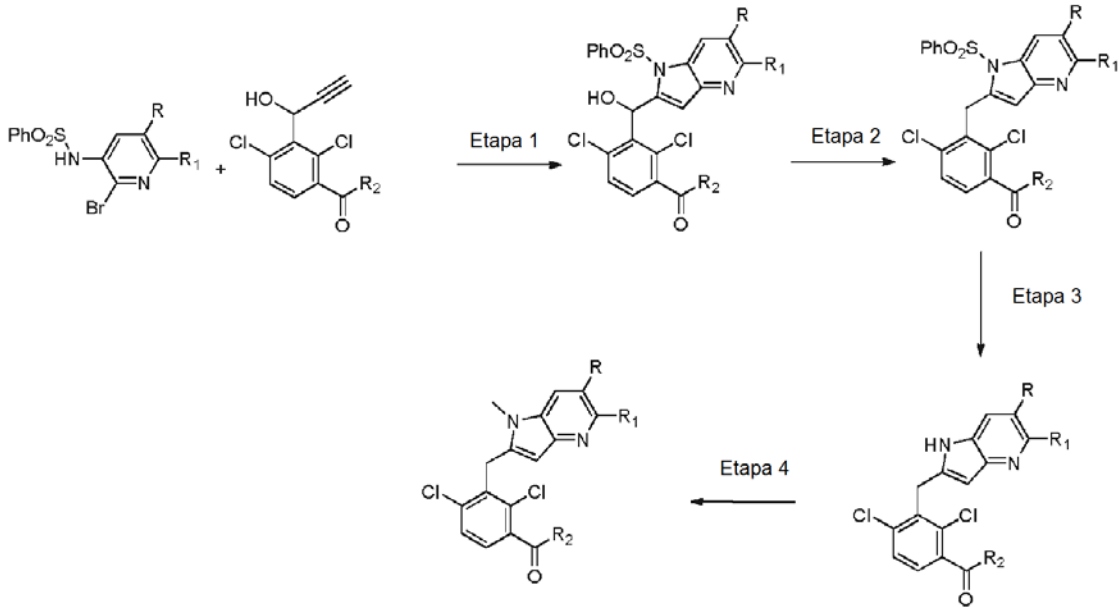
Esquema VIII. En el Esquema VIII se ilustran métodos generales para preparar compuestos de *N*-(3,5-dicloro-4-((1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)acetamida de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo CJ: (R = CN, CF_3, alquilo, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, H; R_2= alquilo o cicloalquilo).



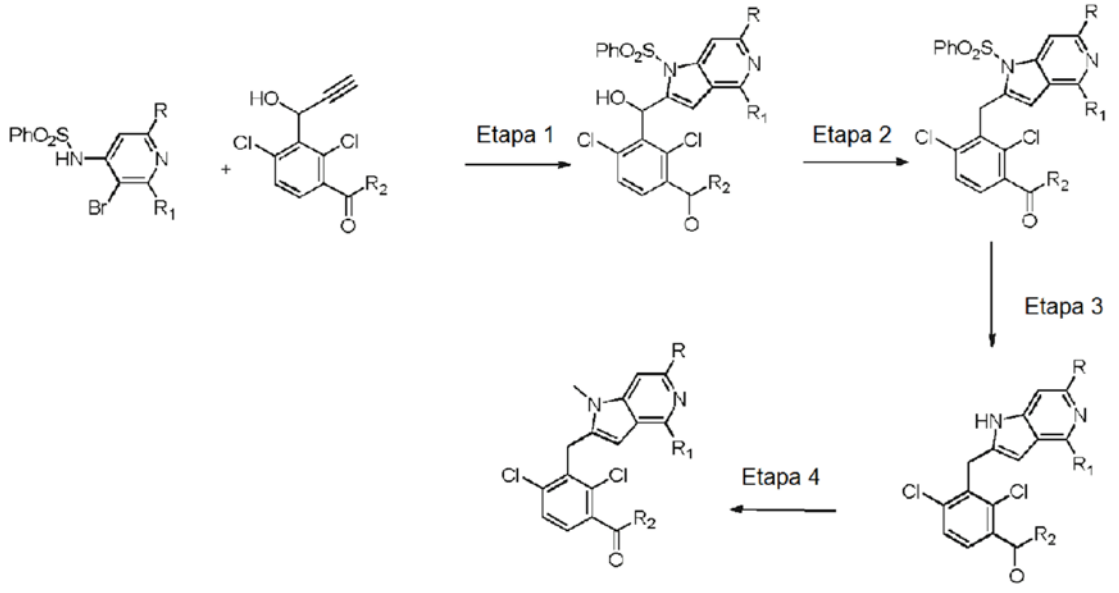
Esquema IX. En el Esquema IX se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo CL: (R = CN, CF_3, alquilo, H; R_1 = CN, CF_3, alquilo, H, halógeno; R_2= amina primaria o secundaria).



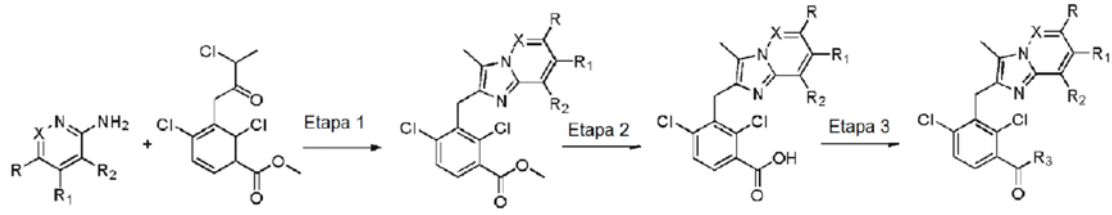
Esquema X. En el Esquema X se ilustran métodos generales para preparar compuestos de (2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo CO: (R = CN, CF_3, alquilo, H; R_1 = CN, CF_3, alquilo, H; R_2 = amina primaria o secundaria).



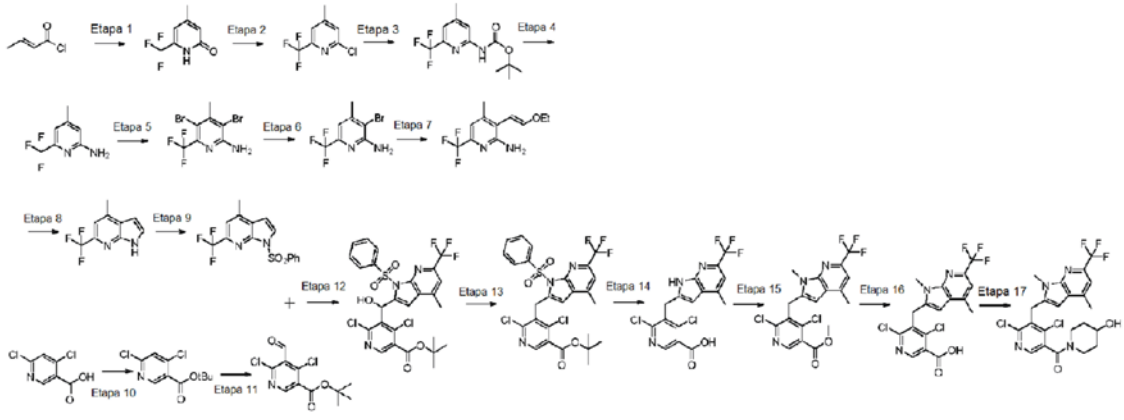
Esquema XI. En el Esquema XI se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo CQ, CR y CS: (R = CN, CF_3, alquilo, H; R_1 = CN, CF_3, alquilo, H; R_2 = amina primaria o secundaria).



Esquema XII. En el Esquema XII se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-dicloro-3-((3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo CT, CV, CW y CZ: (R = CN, CF_3, alquilo, haluro, H; R_1 = CN, CF_3, alquilo, haluro, H; R_2 = CN, CF_3, alquilo, haluro, H; R_3 = amina primaria o secundaria; X = C o N).

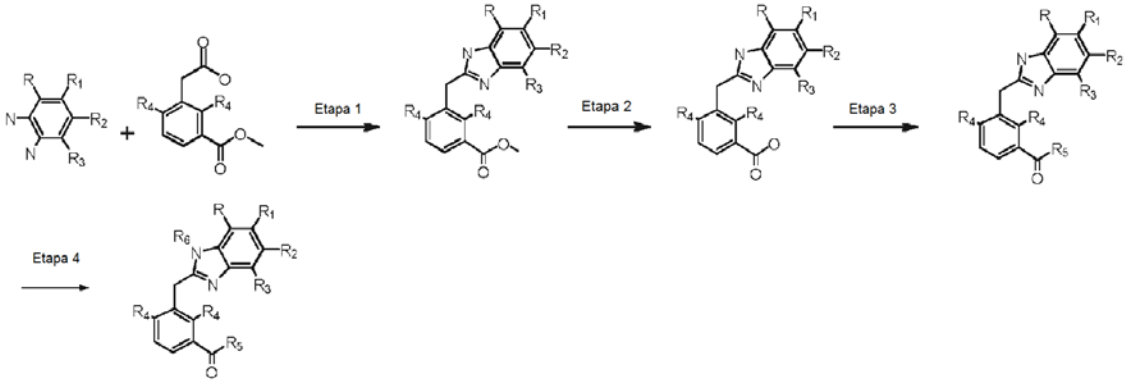


Esquema XIII. En el Esquema XIII se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-dicloro-3-((1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo DO:



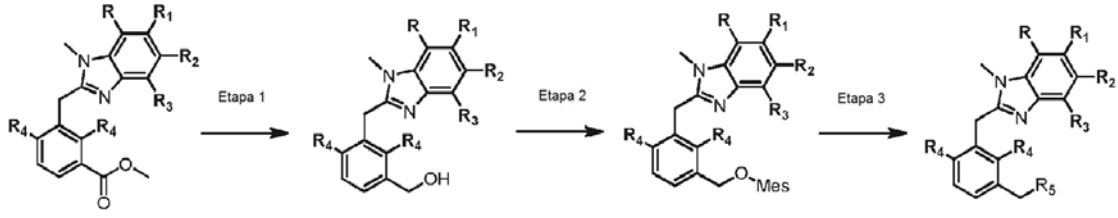
Esquema XIV. En el Esquema XIV se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-disustituida-3-((1-alquil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en los Ejemplos CG y CH: (R = H; R_1 = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_2 = CN, CF_3, alquilo, haluro,

amida, H; R_3 = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_4 = Cl, alquilo; R_5 amina primaria o secundaria; R_6 = alquilo).



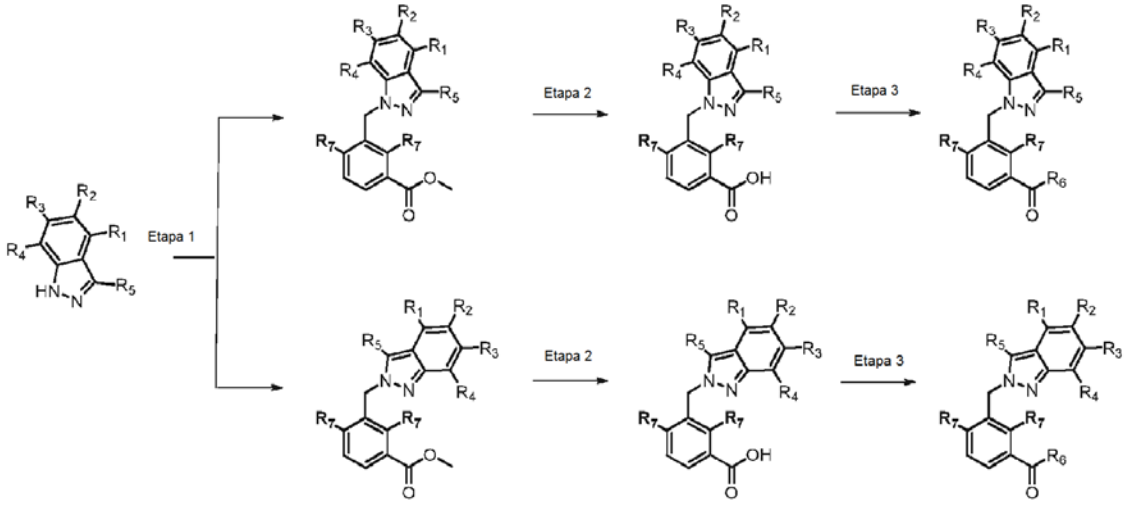
Esquema XV. En el Esquema XV se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-disustituida-3-((1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencilamina de la invención y se describen adicionalmente en los Ejemplos BW y BX: (R = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_2 = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_3 = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_4 = Cl, alquilo; R_5 amina primaria o secundaria).

Del Esquema XII

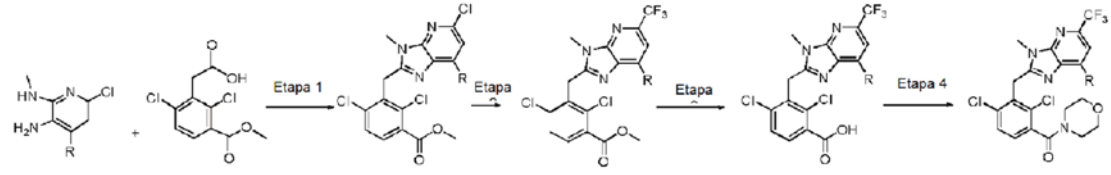


Esquema XVI. En el Esquema XVI se ilustran métodos generales para preparar compuestos de (2,4-dicloro-3-((3-metil-1*H*-indazol-1-il)metil)benzamida o (2,4-dicloro-3-((3-metil-2*H*-indazol-2-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en los Ejemplos DD, DD1, DE, DF y DG: (R_1 = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_2= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_3 = CN, CF_3,

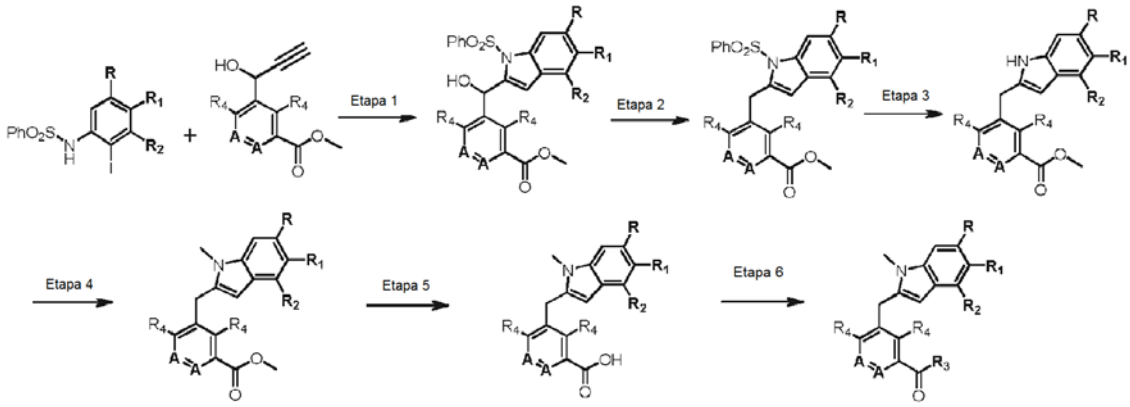
alquilo, haluro, amida, H; R_4 = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_5 = metilo; R_6 = amina primaria o secundaria; R_7 = cloro).



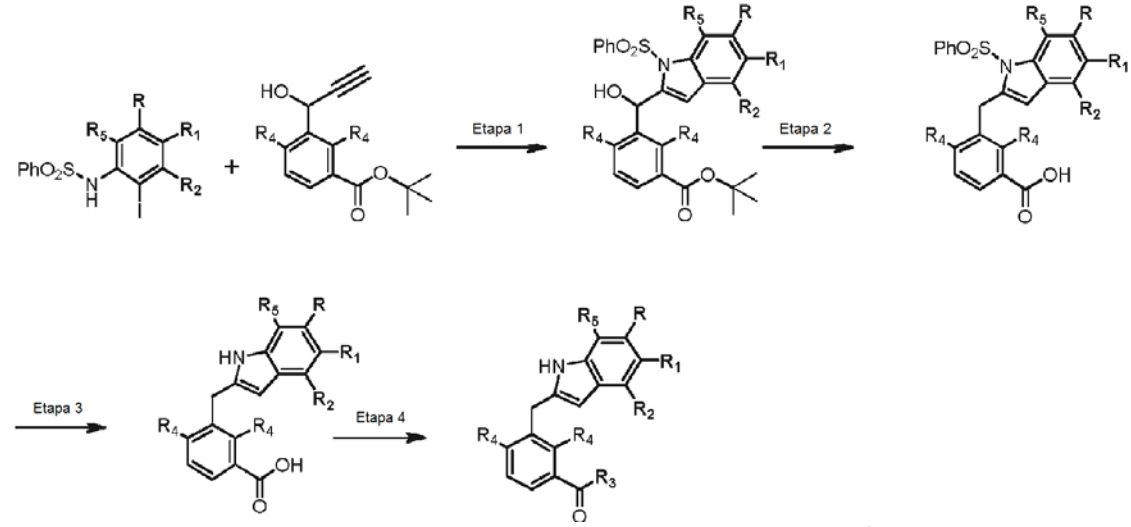
Esquema XVII. En el Esquema XVII se ilustran métodos generales para preparar compuestos de (2,4-dicloro-3-((3-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo DC: (R = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H).



Esquema XVIII. En el Esquema XVIII se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-indol-2-il)metil) piridilcarboxamida de la invención y se describen adicionalmente en los Ejemplos BB, BC, BE, BF, BG y BH: (A = A = C = N o N = C; R = CN, CF_3, Me, H; R_1 = CN, CF_3, Me, H; R_2 = CN, CF_3, Me, H; R_3 = amina primaria o secundaria, R_4 = Cl, Me, H).

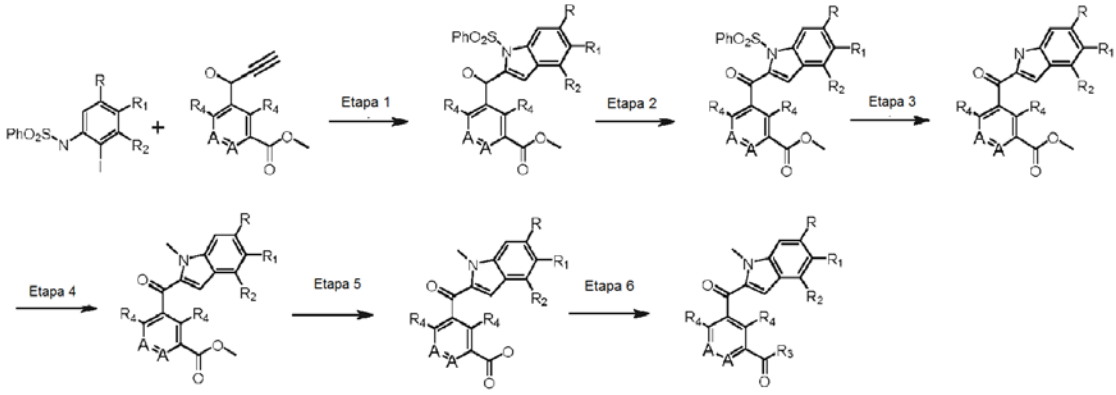


Esquema XIX. En el Esquema XIX se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-disustituida-3-((1*H*-indol-2-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo AS: (R = CN, CF_3, Me, H; R_1 = CN, CF_3, Me, H; R_2 = CN, CF_3, Me, H; R_4 = Cl, Me; R_5 = CN, CF_3, Me, H; R_3 = amina primaria o secundaria).



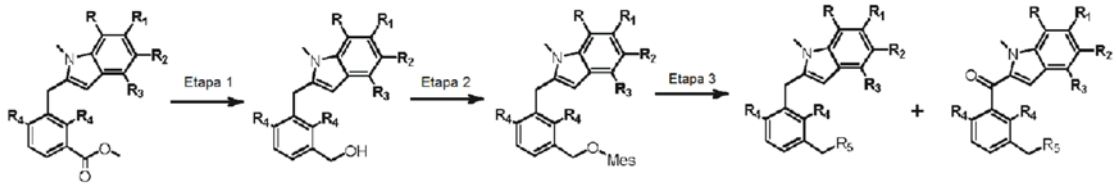
Esquema XX. En el Esquema XX se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-dicloro-3-(1-metil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en los Ejemplos AN, AO, AP y AQ: (A = C, N; R =

CN, CF_3, Me, H; R_1 = CN, CF_3, Me, H; R_2 = CN, CF_3, Me, H; R_3 = amina primaria o secundaria).

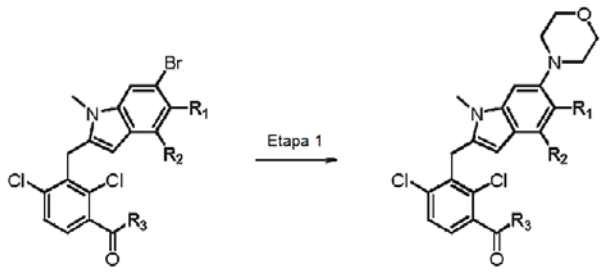


Esquema XXI. En el Esquema XXI se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-disustituida-3-((1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)bencilamina de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo AU: (R = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_1= CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_2 = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_3 = CN, CF_3, alquilo, haluro, amida, H; R_4 = Cl, alquilo; R_5 amina primaria o secundaria).

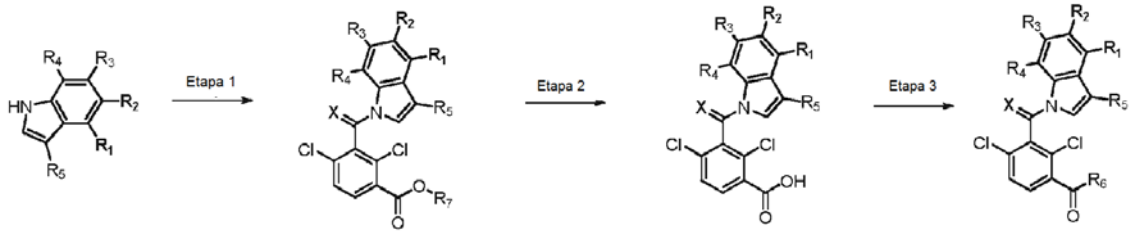
Del Esquema I



Esquema XXII. En el Esquema XXII se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-morfolino-1*H*-indol-2-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en el Ejemplo AY: (R_1 = CN, CF_3, Me, H; R_2 = CN, CF_3, Me, H; R_3 = amina primaria o secundaria).



Esquema XXIII. En el Esquema XXIII se ilustran métodos generales para preparar compuestos de 2,4-dicloro-3-(1*H*-indol-1-il)metil)benzamida de la invención y se describen adicionalmente en los Ejemplos J, DH, DI, DJ, DK, DL, DM y DN: (R_1 = CN, CF_3, Me, H; R_2 = CN, CF_3, Me, H; R_3 = CN, CF_3, Me, H; R_4 = CN, CF_3, Me, H; R_5 = Me, H; R_6 = amina primaria o secundaria; X = H, O, R_7 = Me o *terc*-Bu).



MÉTODOS ANALÍTICOS

Se incluyeron datos analíticos en los procedimientos siguientes, en las ilustraciones de los procedimientos generales, o en las tablas de los ejemplos. A menos que se indique otra cosa, todos los datos de RMN ^{1}H se recogieron en un instrumento Varian Mercury Plus 400 MHz o un Varian Inova 600 MHz y los desplazamientos químicos se citan en partes por millón (ppm). Se referenciaron los datos de CL/EM y HPLC en la tabla de condiciones de CL/EM y HPLC utilizando el método de la letra minúscula proporcionado en la Tabla 1.

Tabla 1. Métodos de CL/EM y HPLC.

Método	Condiciones
a	CL/EM: El gradiente fue 5-60 % de B en 1.5 min, a continuación 60-95 % de B en 2.5 min, con un mantenimiento a 95 % de B durante 1.2 min, (caudal de 1.3 ml/min). La fase móvil A fue NH_4OAc 10 mM, la fase móvil B fue ACN de calidad de HPLC. La columna usada para la cromatografía es una columna MAC-MOD Halo C18 de 4.6 x 50 mm (partículas de 2.7 gm). Los métodos de detección son una matriz de diodos (DAD) y detección mediante dispersión de luz con detector evaporativo (ELSD) e ionización por electropulverización positiva/negativa.
b	Columna CP: XBRIDGE C18 (4.6 x 50 mm, 3.5 µm) Fase móvil: H_2O (NH_4HCO_3 10 mmol) (A)/ACN(B) Programa de elución: Gradiente del 10 al 95 % de B en 1.5 min a 1.8 ml/min, Temperatura: 45 ºC, Detección: UV (214, 4 nm) y EM (IEN, modo pos., de 70 a 900 uma)
c	CL/EM: El gradiente fue 10-95 % de B en 1.5 min (caudal de 1.8 ml/min). La fase móvil A fue NH_4HCO_3 al 0.1 % en agua, la fase móvil B fue ACN de calidad de HPLC. La columna usada para la cromatografía fue una columna Xbridge C18 de 4.6 x 50 mm (partículas de 3.5 µm) a una temperatura de 45 ºC. Los métodos de detección son UV (214, 4 nm) y EM (IEN, Modo pos., de 70 a 900 uma)
d	CL/EM: El gradiente fue 5-95 % de B en 1.4 min, después

	mantenido a 95 % de B durante 1.4 min, después vuelta a 5 % de B en 0.01 min (caudal de 1.8 ml/min). La fase móvil A fue NH_4HCO_3 al 0.1 % en agua, la fase móvil B fue ACN de calidad de HPLC. La columna usada para la cromatografía fue una columna Xbridge C18 de 4.6 x 50 mm (partículas de 3.5 µm) a una temperatura de 50 ºC. Los métodos de detección son UV (214, 4 nm) y EM (IEN, Modo pos., de 70 a 900 uma)
e	CL/EM: El gradiente fue 5-100 % de B en 1.3 min. (caudal de 2.0 ml/min). La fase móvil A fue 0.05 % de TFA en agua, la fase móvil B fue 0.05 % de TFA en ACN de calidad de HPLC. La columna usada para la cromatografía fue una columna SunFire C18 de 4.6 x 50 mm (partículas de 3.5 µm) a una temperatura de 50 ºC. Los métodos de detección son UV (214, 4 nm) y EM (IEN, Modo pos., de 110 a 1000 uma)
f	CL/EM: El gradiente fue 5-95 % de B en 1.2 min, después 95 % de B durante 1.3 min, vuelta a 5 % de B durante 0.01 min (caudal 2.0 ml/min). La fase móvil A fue 0.01 % de TFA en agua, la fase móvil B fue 0.01 % de TFA en MeCN de calidad de HPLC. La columna usada para la cromatografía fue una columna SunFire C18 de 4.6 x 50 mm (partículas de 3.5 µm) a una temperatura de 50 ºC. Los métodos de detección son UV (214, 4 nm) y EM (IEN, Modo pos., de 110 a 1000 uma)

g	CL/EM: El gradiente fue: 0-0.1 min: 5 % de B; 0.1-2.3 min: de 5 % de B a 95 % de B; 2.3-2.5 min: 95 % de B; 2.51-3 min: 5 % de B (caudal de 0.8 ml/min). Fase móvil A: 0.1 % de CH_3COOH en agua. Fase móvil B: 0.1 % de CH_3COOH en ACN. Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 (Dimensiones: 50 x 2.1 mm x 1.7 µm). Temperatura de columna: 45 ºC. Detección UV: DAD 210-260 nm. Detección EM (IEN positiva y negativa).
h	CL/EM: El gradiente fue: 0-3.5 min: de 10 % de B a 90 % de B; 3.5-4.2 min: 90 % de B; 4.21-5.2 min: 10 % de B (caudal 1.4 ml/min). Fase móvil A: 0.1 % de CH_3COOH en agua. Fase móvil B: 0.1 % de CH_3COOH en ACN. Columna: Kinetex XB - C18 (Dimensiones: 30 x 3.0 mm, tamaño de partículas 2.6 µm). Temperatura de columna: 45 ºC. Detección UV: DAD 210-260 nm. Detección EM (IEN positiva y negativa).
i	CL/EM: El gradiente fue: 0-2.8 min: 10 % de B a 100 % de B (caudal de 1.4 ml/min); 2.8-2.9 min: 100 % de B (caudal de 1.4 ml/min); 2.9-3.5 min: 100 % de B (caudal 2.5 ml/min). Fase móvil A: 0.1 % de CH_3COOH en agua. Fase móvil B: 0.1 % de CH_3COOH en ACN. Columna: Kinetex XB - C18 (Dimensiones: 30 x 3.0 mm, tamaño de partículas 2.6 µm). Temperatura de columna: 45 ºC. Detección UV: DAD 210-260 nm. Detección EM (IEN positiva y negativa).
j	CL/EM: El gradiente fue: 0-3.0 min: de 40 % de B a 100 %

	de B (caudal 1.4 ml/min); 3.0-3.1 min: 100 % de B (caudal de 1.4 ml/min); 3.1-3.4 min: 100 % de B (caudal de 2.5 ml/min). Fase móvil A: 0.1 % de CH_3COOH en agua. Fase móvil B: 0.1 % de CH_3COOH en ACN. Columna: Kinetex XB - C18 (Dimensiones: 30 x 3.0 mm, tamaño de partículas 2.6 µm). Temperatura de columna: 45 ºC. Detección UV: DAD 210-260 nm. Detección EM (IEN positiva y negativa).
k	CL/EM: El gradiente fue: 0-3.5 min: de 10 % de B a 95 % de B; 3.5-4.0 min: 95 % de B; 4.1-5.2 min: 10 % de B (caudal 1.3 ml/min). Fase móvil A: 0.1 % de HCOOH en agua. Fase móvil B: 0.1 % de HCOOH en ACN. Columna: Kinetex XB - C18 (Dimensiones: 30 x 3.0 mm, tamaño de partículas 2.6 µm). Temperatura de columna: temperatura ambiente. Detección UV: DAD 210-260 nm. Detección EM (IEN positiva y negativa).
l	El gradiente fue 5-60 % de B en 1.5 min, a continuación 60-95 % de B en 2.5 min, con un mantenimiento a 95 % de B durante 1.2 min, (caudal de 1.3 ml/min). La fase móvil A fue NH_4OAc 10 mM, la fase móvil B fue MeCN de calidad de HPLC. La columna utilizada para la cromatografía es una columna de 4.6 x 50 mm MAC-MOD Halo C8 (partículas de 2.7 µm). Los métodos de detección son una matriz de diodos (DAD) y detección mediante dispersión de luz con detector evaporativo (ELSD) e ionización por electropulverización positiva/negativa.

I-2	El gradiente fue 30 % de B durante 1 min, después a 85 % de B en 2 min, después mantenido a 85 % de B durante 30 min, después a 50 % de B en un min, después mantenido a 50 % de B durante 9 min, después a 90 % de B en 1 min, después mantenido a 90 % durante 2 min, después a 30 % de B en 1 min (caudal de 15 ml/min). La fase móvil A fue agua de calidad de HPLC, la fase móvil B fue MeOH de calidad de HPLC. La columna usada para la cromatografía es Discovery HS F5, 21.2 x 25 mm, 5 µm (Supelco).
I-3	CL/EM: El gradiente fue 5-60 % de B en 1.6 min, a continuación 60-95 % de B en 2.2 min, con un mantenimiento a 95 % de B durante 0.1 min, (caudal de 1.0 ml/min). La fase móvil A fue NH_4OAc 10 mM, la fase móvil B fue ACN de calidad de HPLC. La columna usada para la cromatografía es una columna Waters Cortecs C18 de 2.1 x 30 mm (partículas de 1.6 µm). Los métodos de detección son matriz de diodos (DAD) y detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como ionización por electropulverización positiva/negativa.

Tabla 2. Métodos de HPLC quiral

Método	**Condiciones**
m	Isocrática al 50 % de A durante 25 min (20 ml/min de caudal). La fase móvil A fue una mezcla 50:50 de MeOH y EtOH de calidad de HPLC (graduación del 100 %), la fase móvil B fue heptano de calidad de HPLC con 0.1 % de

	dietilamina añadida. La columna usada para la cromatografía fue una columna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 gm). Los métodos de detección fueron detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como rotación óptica.
n	(Preparativa) 5-10 % de B en 1 min después 10-18 % de B en 62.5 min después etapa a 65 % de B durante 5 min. La fase móvil B fue una mezcla 80:20 de isopropanol de calidad de HPLC y ACN de calidad de HPLC, la fase móvil A fue heptano de calidad de HPLC con 0.1 % de ácido fórmico añadido. La columna usada para la cromatografía fue una columna (R,R) Whelk-O 1 (Regis Technologies) 21 x 250 mm (partículas de 5 µm).
o	(Analítica) 25 % de B codisolvente durante 6 min (caudal 4 ml/min, 100 bar, 40 ºC). El disolvente A fue CO_2 de calidad de SFC. El codisolvente B fue una mezcla 80:20 de isopropanol de calidad de HPLC y ACN de calidad de HPLC con 0.1 % de ácido fórmico añadido. La columna usada para la cromatografía fue una columna (R,R) Whelk-O 1 (Regis Technologies) 4.6 x 100 mm (partículas de 3 µm).
p	(Preparativa) 5 % de B en 0.3 min, después 5-8 % de B en 0.3 min, después 8-11 % de B en 27.5 min después mantenido a 11 % de B durante 5 min. La fase móvil A fue heptano con modificador de 0.2 % de ácido fórmico, la fase móvil B fue (80:20 de (1:1 de metanol:etanol):cloruro de

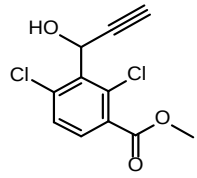
	metileno). La columna usada para la cromatografía fue una columna Daicel IE (20 x 250 mm). Una segunda purificación (preparativa) fue necesaria para separación completa y usó 8-12 % de B en 1 min, después 1-18 % de B en 24 min, después 18-20 % de B en 7 min, después mantenido a 20 % de B durante 1 min, después etapa a 50 % de B durante 5 min. La fase móvil A fue heptano con modificador de 0.2 % de ácido fórmico, la fase móvil B fue (80:20 de isopropanol:cloruro de metileno). La columna usada para la cromatografía fue una columna Daicel IE (20 x 250 mm).

PREPARACIONES Y EJEMPLOS

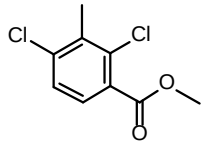
Los métodos sintéticos generales usados en cada preparación siguieron e incluyen una ilustración de un compuesto que se sintetizó. Ninguna de las condiciones y reactivos específicos indicados en el presente documento deben de considerarse limitantes del alcance de la invención y se proporcionan solo a fines ilustrativos. Todos los materiales de partida están comercialmente disponibles de Sigma-Aldrich (incluyendo Fluka y Discovery CPR) a no ser que se indique otra cosa tras el nombre químico. Los nombres dados de reactivo/reactante son como se nombran en el frasco comercial o como se general mediante convenciones de la IUPAC, CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 9.0.7, CambridgeSoft® Chemistry E-Notebook 9.0.127, o AutoNom 2000. Los compuestos designados como sales (por ejemplo, clorhidrato, acetato) pueden

contener más de un equivalente molar de la sal. Los compuestos de la invención donde se ha determinado la estereoquímica absoluta mediante el uso de un material de partida enantioméricamente puro disponible en el mercado o un intermedio definido estereoquímicamente o mediante difracción de rayos X se denotan mediante un asterisco después del número de ejemplo.

Preparación N.º 1. 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo:



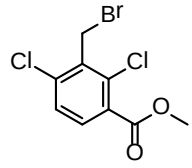
Etapa A: 2,4-dicloro-3-metilbenzoato de metilo



A una solución de ácido 2,4-dicloro-3-metilbenzoico (250 g, 1219 mmol) en MeOH (1.5 l) se añadió ácido sulfúrico (78 ml, 1463 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, después con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 2,4-dicloro-3-metilbenzoato de metilo (196 g, 73.4 %) en forma de un aceite incoloro que precipitó lentamente. CL/EM (Método h) T_r = 2.78 min.; EM *m/z*: 217 $[M-H]^-$. ^1H RMN (DMSO-d_6,

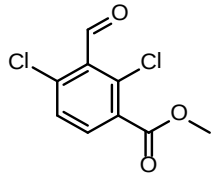
300 Mhz): δ 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Etapa B: 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo:



A una solución de 2,4-dicloro-3-metilbenzoato de metilo (19.6 g, 89 mmol) en ACN (100 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (20.70 g, 116 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0.735 g, 4.47 mmol) mediante pequeñas fracciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo 18 horas y después se concentró al vacío. El producto en bruto se diluyó con EtOAc y el sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, solución acuosa al 10 % de $Na_2S_2O_3$, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (24.9 g, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco roto. N.º CL/EM ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.78 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

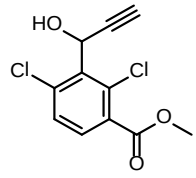
Etapa C: 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de metilo:



A una solución de 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (51.6 g, 173 mmol) en ACN (400 ml) se añadió *N*-óxido de 4-metilmorfolina (81 g, 693 mmol) en una solución en agua (160 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua hasta precipitación del compuesto esperado. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de metilo (25.48 g, 63.1 %) en forma de un sólido de color blanco.

CL/EM (Método h) T_r = 2.21 min.; sin ionización ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 10.33 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

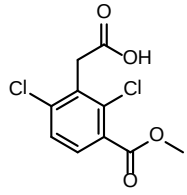
Etapa D: 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo



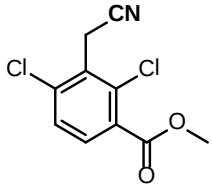
A una suspensión de 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de metilo (19.36 g, 83 mmol) en THF (80 ml) se añadió gota a gota bromuro de etinilmagnesio (0.5 M en THF, 199 ml, 100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esto después se diluyó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-30 % de EtOAc en

ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (19.6 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método h) T_r = 1.95 min.; EM *m/z*: 259 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.15 (d, *J*=2.48Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (d, *J*=2.48Hz, 1H).

Preparación N.º 2. ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético



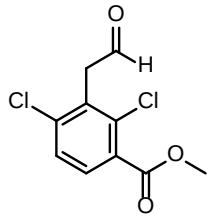
Etapa A: 2,4-dicloro-3-(cianometil)benzoato de metilo



A una solución calentada (40 ºC) de KCN (8.52 g, 131 mmol) en DMSO (150 ml) se añadió gota a gota una solución de 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (Preparación N.º 1, Etapa B) (30 g, 101 mmol) en DMSO (90 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 2 h 30. Después, esto se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-50 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-

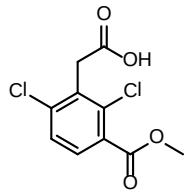
dicloro-3-(cianometil)benzoato de metilo (19.1 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método h) T_r = 2.19 min.; EM *m/z*: 242 $[M-H]^-$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.83 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

Etapa B: 2,4-dicloro-3-(2-oxoetil)benzoato de metilo



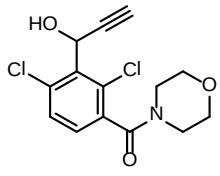
A una solución de 2,4-dicloro-3-(cianometil)benzoato de metilo (11 g, 45.1 mmol) en una mezcla de piridina (171 ml), ácido acético (85 ml) y agua (85 ml), se añadió hiposfosfito sódico (31.7 g, 361 mmol). La mezcla de reacción se agitó 15 min a temperatura ambiente. Se añadió níquel Raney activado (13.13 ml, 77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución 1 M de HCl, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10-25 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-(2-oxoetil)benzoato de metilo (10.24 g, rendimiento del 65.3 %). CL/EM (Método h) T_r = 2.19 min., 1.59 min. (hidrato); EM *m/z*: 323 $[M-H]^-$+CH_3COOH ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 9.76 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Etapa C: ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético

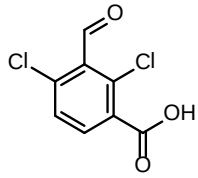


A una solución de 2,4-dicloro-3-(2-oxoetil)benzoato de metilo (3g, 12.14 mmol) en THF (50 ml) y agua (50.0 ml) se añadieron sucesivamente 2-metil-2-buteno (60.7 ml, 121 mmol), clorito sódico (8.79 g, 97 mmol) y fosfato sódico, monobásico, monohidrato (15.08 g, 109 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas después se diluyó con diclorometano y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la capa acuosa se acidificó de nuevo con una solución 1 N de HCl y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en pentano para dar ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (3 g, 94 %). CL/EM (Método h) T_r = 1.91 min.; EM *m/z*: 263 $[M+H]^+$ ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 12.78 (ancho, 1H), 7.70 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Preparación N.º 3. (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona

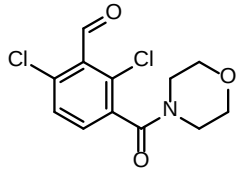


Etapa A: ácido 2,4-dicloro-3-formilbenzoico



A una solución de 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de metilo (Preparación N.º 1, Etapa C) (20 g, 86 mmol) en THF (240 ml) y agua (120 ml) se añadió hidróxido de litio (3083 mg, 129 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente. La capa acuosa resultante se lavó con diclorometano, después se acidificó con una solución 1 M de HCl a (pH = 2-3) y el compuesto se extrajo sucesivamente con diclorometano y EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2,4-dicloro-3-formilbenzoico (17.6 g, 94 %)**.** CL/EM (Método h) T_r = 1.02 min.; EM *m/z*: 217 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 13.88 (ancho, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9 Hz, 1H).

Etapa B: 2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzaldehído

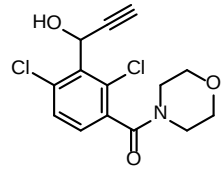


A una suspensión de ácido 2,4-dicloro-3-formilbenzoico (17.2 g, 79 mmol) en diclorometano (340 ml) se añadió HATU (32.8 g, 86 mmol) y 4-metilmorfolina (9.51 ml, 86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se añadió morfolina (10.19 ml, 118 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzaldehído (23.8g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

CL/EM (Método h) T_r = 1.58 min.; EM *m/z*: 288 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 10.36(s, 1H), 7.69 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=9Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 2H).

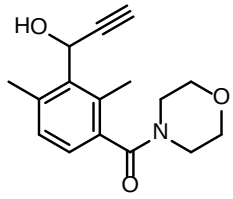
Etapa C: (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona:



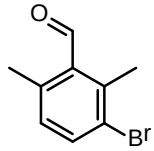
Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 1, se preparó (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (14.1 g, 99 %) a partir de 2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzaldehído (13 g, 45.1 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 1.43 min.; EM *m/z*: 314 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.55 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=9Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.09 (d d, *J*=3Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.51 (d, *J*=3Hz, 1H), 3.12 (m, 2H).

Preparación N.º 4. (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona



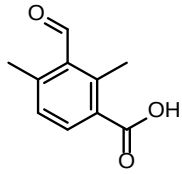
Etapa A: 3-bromo-2,6-dimetilbenzaldehído



A una suspensión de tricloruro de aluminio (14.91 g, 112 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadieron gota a gota a 0 ºC, 2,6-dimetilbenzaldehído (10 g, 74.5 mmol) en solución en diclorometano (80 ml) y dibromo (3.72 ml, 72.3 mmol). La mezcla se agitó 4 horas a 0ºC. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con una solución 1 N de HCl, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 3-bromo-2,6-dimetilbenzaldehído (14.4 g, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo.

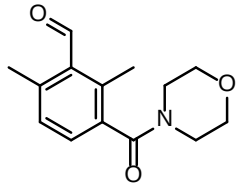
CL/EM (Método h) T_r = 2.62 min.; sin ionización . ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 10.47 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=9Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

Etapa B: ácido 3-formil-2,4-dimetilbenzoico



En un reactor de microondas se añadieron acetato de paladio (II) (13.70 mg, 0.061 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (17.70 mg, 0.061 mmol) y molibdeno hexacarbonilo (354 mg, 1.342 mmol), 3-bromo-2,6-dimetilbenzaldehído (260 mg, 1.220 mmol) en una solución en dimetoxietano (2 ml) y carbonato sódico (194 mg, 1.830 mmol) en una solución en agua (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó una hora a 120ºC en irradiación de microondas. Se evaporó dimetoxietano y el residuo se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con una solución 1 N de HCl (pH 1) y se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-formil-2,4-dimetilbenzoico (150 mg, 69%) en forma de un polvo de color blanco. CL/EM (Método h) T_r = 1.50 min.; EM *m/z*: 177 $[M-H]^-$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 13.06(ancho, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=9Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

Etapa C: 2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)benzaldehído

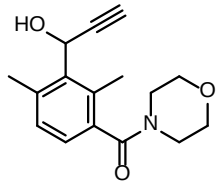


A una solución de ácido 3-formil-2,4-dimetilbenzoico (1 g, 5.61 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1.183 g, 7.30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 4 horas. Se añadieron morfolina (0.971 ml, 11.22 mmol) y trietilamina (1.564 ml, 11.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0.1-5 % de MeOH en diclorometano) para dar 2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)benzaldehído (780 mg, 56 %).

CL/EM (Método h) T_r = 1.46 min.; EM *m/z*: 248 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 10.53 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=9Hz, 1H), 3.65(m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

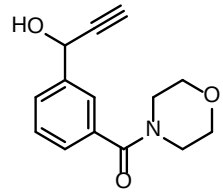
Etapa D: (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona:



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 1, se preparó (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (680 mg, 64 %) a partir de 2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)benzaldehído (953 mg, 3.85 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 1.39 min.; EM *m/z*: 274 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.06 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=7.6Hz, 1H),

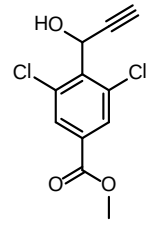
5.83 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.41 (d, *J*=2.3Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Preparación N.º 5. (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona:



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 1, se preparó (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (2 g, 73 %) a partir de 3-(morfolin-4-carbonil)benzaldehído (descrito en el documento WO2004/058762) (2.54 g, 11.59 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 1.09 min.; EM *m/z*: 246 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO d-, 300 Mhz): δ 7.62 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 2H), 5.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 3.90-3.30 (m ancho, 9H), 2.67 (d, *J*=2Hz, 1H).

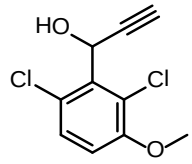
Preparación N.º 6: 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo:



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 1, se preparó 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (1 g, 60 %) a partir de 3,5-dicloro-4-formilbenzoato de metilo (descrito en el documento WO2013/149997) (1.5 g, 6.44 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.14 min.; sin ionización ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300

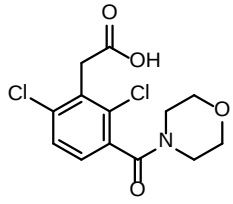
Mhz): δ 7.91 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.09 (d, *J*=2Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (d, *J*=2Hz, 1H).

Preparación N.º 7. 1-(2,6-dicloro-3-metoxifenil)prop-2-in-1-ol:

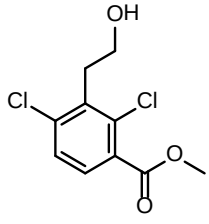


Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 1, se preparó 1-(2,6-dicloro-3-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (1.68 g, 93 %) a partir de 2,6-dicloro-3-metoxibenzaldehído (descrito en el documento WO2006/049952) (1.6 g, 7.80 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 1.95 min.; sin ionización ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.42 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=9Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.05 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.41 (d, *J*=2.4Hz, 1H).

Preparación N.º 8. ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)acético

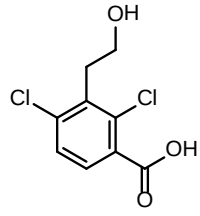


Etapa A: 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoato de metilo



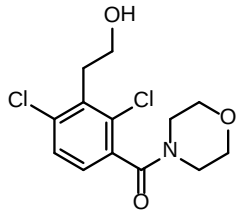
A una solución de 2,4-dicloro-3-(2-oxoetil)benzoato de metilo (Preparación N.º 2, Etapa B) (1.88 g, 7.61 mmol) en MeOH (28 ml) y se enfrió a 0 ºC, se añadió borohidruro sódico (0.288 g, 7.61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Se añadió agua y el MeOH se evaporó. La capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoato de metilo (1.6 g, 84 %). CL/EM (Método h) T_r = 1.93 min.; EM *m/z*: 249 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.61 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.92 (ancho, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.13 (t, *J*=7.8Hz, 2H)

Etapa B: ácido 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoico



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 3, Etapa A, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoico (1.41 g, 93 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoato de metilo (1.60 g, 6.42 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 1.20 min.; EM *m/z*: 233 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 13.56 (ancho, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.92 (ancho, 1H), 3.55 (t, *J*=2.7Hz, 2H), 3.12 (t, *J*=7.8Hz, 2H)

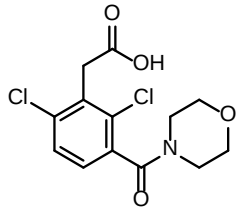
Etapa C: (2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)fenil)(morfolino)metanona



A una suspensión de ácido 2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)benzoico (1.4 g, 5.96 mmol) en diclorometano (75 ml) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.484 g, 7.74 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1.046 g, 7.74 mmol) morfolina (1.031 ml, 11.91 mmol) y trietilamina (1.660 ml, 11.91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Esto después se diluyó con diclorometano. Las capas se separaron y la capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar (2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)fenil)(morfolino)metanona (1.2 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

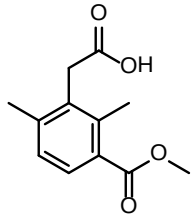
CL/EM (Método h) T_r = 1.41 min.; EM *m/z*: 304 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.53 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=9Hz, 1H), 4.91 (t, *J*=6Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 8H), 3.10 (m, 4H).

Etapa D: ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)acético

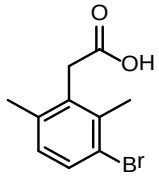


A una solución de óxido de cromio (vi) (182 mg, 1.816 mmol) en agua (325 µl) y enfriada a 0 ºC se añadió ácido sulfúrico (162 µl, 3.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min. Esta solución se añadió lentamente a una solución de (2,4-dicloro-3-(2-hidroxietil)fenil)(morfolino)metanona (325 mg, 1.068 mmol) en acetona (3898 µl) enfriada a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 min, después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con una solución 1 N de HCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)acético (283 mg, 83 %). CL/EM (Método h) T_r = 1.42 min.; EM *m/z*: 318 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 12.74 (ancho, 1H), 7.59 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=9Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.11 (m, 2H).

Preparación N.º 9. ácido 2-(3-(metoxicarbonil)-2,6-dimetilfenil)acético

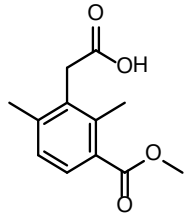


Etapa A: ácido 2-(3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético



A una solución calentada (40 ºC) de ácido 2-(2,6-dimetilfenil)acético (2 g, 12.18 mmol) en ácido acético (12 ml), se añadió gota a gota durante 1 hora una solución de dibromo (0.845 ml, 16.44 mmol) en ácido acético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45 ºC durante 18 horas y después se concentró a sequedad. El residuo se trituró en ciclohexano y el sólido se filtró y se lavó con ciclohexano para dar ácido 2-(3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético (2.4g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método h) T_r = 2.26 min.; EM *m/z*: 241 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 12.45 (ancho, 1H), 7.38 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

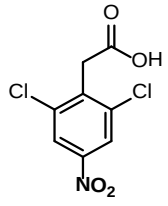
Etapa B: ácido 2-(3-(metoxicarbonil)-2,6-dimetilfenil)acético



En un vial para microondas se añadió ácido 2-(3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético (1.5 g, 6.17 mmol), *trans*-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (0.289 g, 0.309 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0.358 g, 1.234 mmol) y molibdeno hexacarbonilo (1.629 g, 6.17 mmol) en MeOH (30 ml). Se añadió gota a gota 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (2.82 g, 18.51 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, el vial se calentó en el microondas a 110 ºC durante 30 minutos y a 140 ºC durante 15 minutos. Después

de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se descartaron. La capa acuosa básica se acidificó a pH 2-3 con una solución 1 N de HCl y se extrajo concienzudamente con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-(3-(metoxicarbonil)-2,6-dimetilfenil)acético (1.17 g, 79 %) en forma de un sólido de color verde. CL/EM (Método h) T_r = 1.86 min.; EM *m/z*: 223 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 7.66 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=9Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

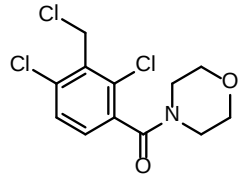
Preparación N.º 10. ácido 2-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)acético



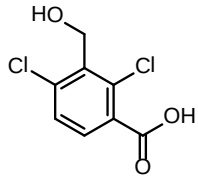
A una suspensión de malonato de dietilo (1.006 ml, 6.62 mmol) y carbonato de cesio (3.60 g, 11.04 mmol) en DMF (5 ml) calentada a 70 ºC se añadió 3,4,5-tricloronitrobenceno (1 g, 4.42 mmol) y la mezcla se agitó a 70 ºC durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución 2 M de HCl y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se suspendió en ácido

clorhídrico (7.36 ml, 44.2 mmol) y se agitó a 100 ºC durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua fría y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se disolvió en dioxano (15 ml). Se añadió hidróxido sódico (11.99 ml, 11.99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió un exceso de hidróxido sódico (11.99 ml, 11.99 mmol) y la agitación se continuó durante 24 horas. Se añadió otro exceso de hidróxido sódico (11.99 ml, 11.99 mmol) y la agitación se continuó durante 48 horas. La mezcla se diluyó con agua y se lavó dos veces con EtOAc. Las capas acuosas se acidificaron con una solución 10 M de HCl (pH = 2) y se extrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar ácido 2-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)acético (465 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método h) T_r = 1.98 min.; EM *m/z*: 497 $[2M-H]^-$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 12.96 (ancho, 1H), 8.32 (s, 2H), 4.03 (s, 2H)

Preparación N.º 11. (2,4-dicloro-3-(clorometil)fenil)(morfolino)metanona

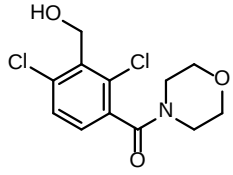


Etapa A: ácido 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoico



A una solución de 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (Preparación N.º 1, Etapa B) (10 g, 33.6 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió hidróxido sódico (84 ml, 84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH 1. El sólido de color blanco se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar ácido 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoico (5.9 g, 80 %). CL/EM (Método h) T_r = 0.70 min.; EM *m/z*: 219 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 13.58 (ancho, 1H), 7.67 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=9Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.74 (s, 2H).

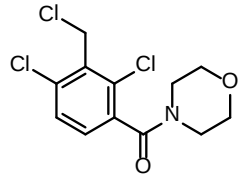
Etapa B: (2,4-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 8, se preparó (2,4-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(morfolino)metanona (2.6 g, 41 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoico (4.8 g, 21.72 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 1.19 min.; EM *m/z*: 290 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.53 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=9Hz,

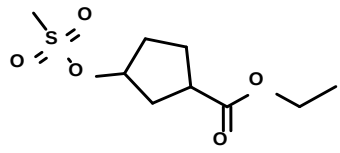
1H), 5.28 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.12 (m, 2H).

Etapa C: (2,4-dicloro-3-(clorometil)fenil)(morfolino)metanona



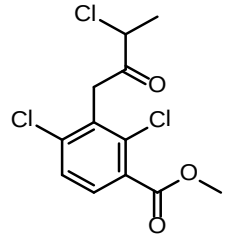
A una solución de (2,4-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(morfolino)metanona (653 mg, 2.251 mmol) en DCM (18 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.349 ml, 4.50 mmol) y trietilamina (0.627 ml, 4.50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 7-60 % de EtOAc en DCM) para dar (2,4-dicloro-3-(clorometil)fenil)(morfolino)metanona (548 mg, 79 %). CL/EM (Método h) T_r = 2.12 min.; EM *m/z*: 308 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.62 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=9Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.12 (m, 2H).

Preparación N.º 12. 3-((metilsulfonil)oxi)ciclopentanocarboxilato de etilo



A una solución de 3-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (0.8 g, 5.06 mmol) y trietilamina (1.762 ml, 12.64 mmol) en DCM (8 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (0.588 ml, 7.59 mmol) en DCM (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 3-((metilsulfonil)oxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (1.1 g, 92 %) en forma de un líquido incoloro: Sin CL/EM. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 5.08 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.18 (m, 3H).

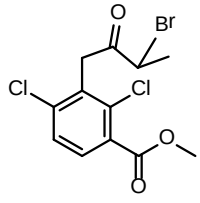
Preparación N.º 13. 2,4-dicloro-3-(3-cloro-2-oxobutil)benzoato de metilo



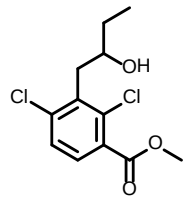
Una suspensión de cinc (0.241 g, 3.69 mmol) en THF (1 ml) se calentó a reflujo y se añadieron 1,2-dibromoetano (0.025 g, 0.134 mmol) y clorotrimetilsilano (0.015 g, 0.134 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución de 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (1 g, 3.36

mmol) (Preparación N.º 1, Etapa B) en THF (3 ml) durante 5 minutos y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Esta solución se añadió a temperatura ambiente a una mezcla de complejo de cianuro de cobre (I) di(cloruro de litio) (3.36 ml, 3.36 mmol) y N,N-dimetilformamida (246 mg, 3.36 mmol) y la solución se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadieron una solución de cloruro de 2-cloropropionilo (427 mg, 3.36 mmol) en tolueno (4 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0.101 mmol). La reacción se agitó una hora a temperatura ambiente, se diluyó con 10 ml de hexano y 10 ml de EtOAc y se añadió gel de sílice sólido. La mezcla se agitó 5 minutos y el sólido se filtró y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-(3-cloro-2-oxobutil)benzoato de metilo (560 mg, 54 %) en forma de un aceite incoloro. CL/EM (Método h) T_r = 2.75 min.; EM *m/z*: 309 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.71 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=9Hz, 1H), 5.05 (c, *J*=7Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=15Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=15Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.63 (d, *J*=7Hz, 3H).

Preparación N.º 14. 3-(3-bromo-2-oxobutil)-2,4-diclorobenzoato de metilo

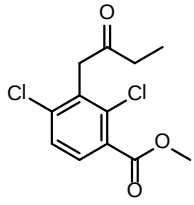


Etapa A: 2,4-dicloro-3-(2-hidroxibutil)benzoato de metilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-(2-oxoetil)benzoato de metilo (Preparación N.º 2, Etapa B) (100 mg, 0.405 mmol) en THF (1 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio (1 M en THF, 0.486 ml, 0.486 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa 1 N de HCl y la capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-(2-hidroxibutil)benzoato de metilo (100 mg, 89 %) en forma de un aceite incoloro. CL/EM (Método h) T_r = 2.39 min.; EM *m/z*: 277 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.58 (m, 2H), 4.65 (d, *J*=6Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.89 (t, *J*=6Hz, 3H).

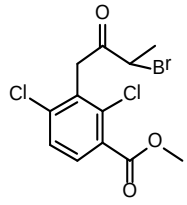
Etapa B: 2,4-dicloro-3-(2-oxobutil)benzoato de metilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-(2-hidroxibutil)benzoato de metilo (100 mg, 0.361 mmol) en DCM (1.5 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (0.750 ml, 0.361 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-(2-oxobutil)benzoato de metilo (63 mg, 63 %) en forma de un aceite incoloro. CL/EM (Método h) T_r = 2.53 min.; EM *m/z*: 275 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.69 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=9Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.64 (c, *J*=7.2Hz, 2H), 0.99 (t, *J*=7.2, 3H).

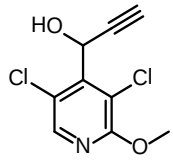
Etapa C: 3-(3-bromo-2-oxobutil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



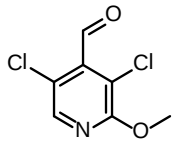
Una suspensión de bromuro cúprico (81 mg, 0.363 mmol) en cloroformo (300 µl) y EtOAc (300 µl) se calentó a reflujo. Se añadió 2,4-dicloro-3-(2-oxobutil)benzoato de metilo (100 mg, 0.363 mmol) en una solución en cloroformo (80 µl) y EtOAc (80 µl) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3-(3-bromo-2-oxobutil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (105 mg, 47 %) en forma de

un aceite incoloro. CL/EM (Método h) T_r = 2.82 min.; EM *m/z*: 353 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.70 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9Hz, 1H), 5.10 (c, *J*=6.6Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=18Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=18Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=6.65Hz, 3H).

Preparación N.º 15. 1-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)prop-2-in-1-ol

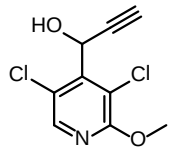


Etapa A: 3,5-dicloro-2-metoxiisonicotinaldehído



Una solución de 3,5-dicloro-2-metoxipiridina (16 g, 90 mmol) en THF (100 ml) se añadió lentamente a una solución de LDA (53.9 ml, 108 mmol) (2 M en THF) a -78 ºC. Se añadió DMF (14 ml, 180 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a -78 ºC durante aproximadamente 1 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La porción orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3,5-dicloro-2-metoxiisonicotinaldehído (17.54 g, 90 %). CL/EM (Tabla 1, Método d) T_r = 1.86 min.; EM *m/z*: 205, 207 $[M+H]^+$.

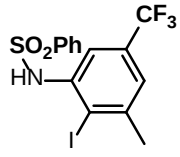
Etapa B: 1-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)prop-2-in-1-ol



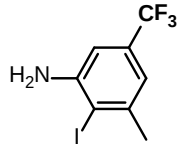
Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 1, se preparó 1-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)prop-2-in-1-ol (8.74 g, 76 %) a partir de 3,5-dicloro-2-metoxiisonicotinaldehído (10 g, 48.5 mmol). CL/EM (Tabla 1, Método b) T_r = 1.90 min.; MS(M+1)= 231, 233

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 8.24 (s,1H), 6.42 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s, 1H).

Preparación N.º 16. *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida



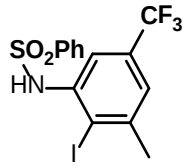
Etapa A: 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)anilina



A una solución de 3-amino-5-metilbenzotrifluoruro (10 g, 57.1 mmol) en DCM (200 ml) y MeOH (50 ml) se añadió dicloroyodato de benciltrimetilamonio (39.7 g, 114 mmol) y carbonato de calcio (14.29 g, 143 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, y la capa orgánica obtenida se lavó con agua, después se secó sobre

sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)anilina (9.1 g, 53 %) en forma de un líquido de color naranja. CL/EM (Método h) T_r = 2.83 min.; EM *m/z*: 302 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 6.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Etapa B: *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida

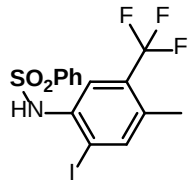


A una solución de 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)anilina (9.1 g, 30.2 mmol) en piridina (50 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (7.75 ml, 60.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (66.7 ml) y se añadió hidróxido potásico 3 N (40.3 ml, 121 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se calentó a reflujo durante dos horas, después se diluyó con agua y se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (13.1 g, 98 %) en forma de

un sólido de color pardo. CL/EM (Método h) T_r = 2.96 min.; EM *m/z*: 440 $[M-H]^-$.

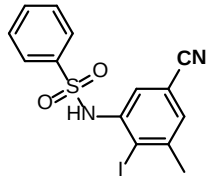
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 10.9 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.59 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

Preparación N.º 17. *N*-(2-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida

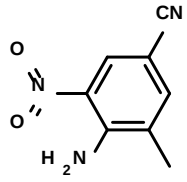


Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 16 Etapa B, se preparó *N*-(2-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (3 g, 100 %) a partir de 2-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)anilina (descrita en el documento WO2006/002342) (2 g, 6.64 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.95 min.; EM *m/z*: 440 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 10.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).

Preparación N.º 18. *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida

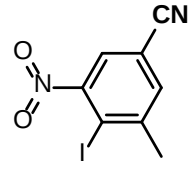


Etapa A: 4-amino-3-metil-5-nitrobenzonitrilo



A una suspensión de 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina (25 g, 108 mmol) en DMF (300 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (1.030 g, 5.41 mmol) y cianuro de cinc (38.1 g, 325 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió tetraquis paladio (12.50 g, 10.82 mmol) y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 24 horas. Se añadió más cantidad de tetraquis paladio (12.50 g, 10.82 mmol) y la mezcla se agitó a 130 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$y salmuera después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en 600 ml de EtOH y se obtuvo 4-amino-3-metil-5-nitrobenzonitrilo (12 g, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (Método h) T_r = 1.77 min.; EM *m/z*: 176 $[M-H]^-$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.35 (s, 1H), 7.65 (ancho, 2H), 7.68 (s, 1H), 2.22 (s, 3H).

Etapa B: 4-yodo-3-metil-5-nitrobenzonitrilo

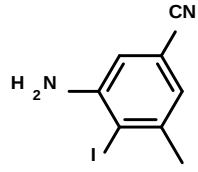


A una solución de 4-amino-3-metil-5-nitrobenzonitrilo (12 g, 67.7 mmol) en DMSO (176 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió gota a gota ácido sulfúrico (240 ml, 67.7 mmol). La temperatura se mantuvo

por debajo de 10 ºC sin congelar el DMSO. Después, se añadió gota a gota nitrito sódico (7.01 g, 102 mmol) en agua (25 ml) a la mezcla de reacción para mantener la temperatura a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora entre 0-5 ºC. Una solución de yoduro potásico (33.7 g, 203 mmol) y yodo (12.89 g, 50.8 mmol) en agua (100 ml) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura entre 0-5 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa al 20 % de $Na_2S_2O_3$ a la mezcla y el sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido se recristalizó en EtOH puro (150 ml) y todos los licores madre se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-100 % de EtOAc en ciclohexano). Se obtuvo 4-yodo-3-metil-5-nitrobenzonitrilo (23.5 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo.

CL/EM (Método h) T_r = 1.77 min.; sin ionización · ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 7.69 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

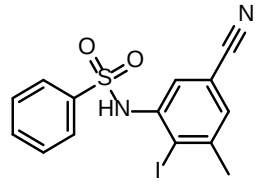
Etapa C: 3-amino-4-yodo-5-metilbenzonitrilo



A una solución de 4-yodo-3-metil-5-nitrobenzonitrilo (3.11 g, 10.80 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió hierro (6.03 g, 108 mmol), cloruro de amonio (1.733 g, 32.4 mmol) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOH y

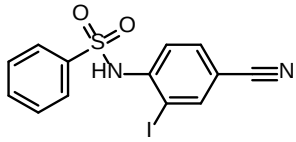
EtOAc. El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con una solución acuosa 2 M de NH_4Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3-amino-4-yodo-5-metilbenzonitrilo (2.55g, 80 %) en forma de un sólido de color pardo. CL/EM (Método h) T_r = 2.29 min.; EM *m/z*: 259 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.41 (ancho, 2H), 2.24 (s, 3H).

Etapa D: *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida



Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se obtuvo *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (9.43 g, 91 %) en forma de un sólido de color naranja a partir de 3-amino-4-yodo-5-metilbenzonitrilo (6.7 g, 26 mmol). CL/EM (Método k) T_r = 2.68 min.; EM *m/z*: 397 $[M-H]^-$. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 7.72 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

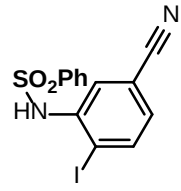
Preparación N.º 19. *N*-(4-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida



Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se obtuvo *N*-(4-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida (3.7 g, 100 %) en forma de un sólido de color naranja a partir de 4-amino-3-yodobenzonitrilo (2 g, 8.20 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.41 min.; EM m/z: 383 $[M-H]^-$

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 7.96 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.17 (m, 1H).

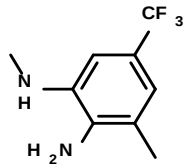
Preparación N.º 20: *N*-(5-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida



Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se obtuvo *N*-(5-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida (1.6 g, 51 %) en forma de un sólido de color naranja a partir de 3-amino-4-yodobenzonitrilo (2 g, 8.20 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.38 min.; EM m/z: 383 $[M-H]^-$

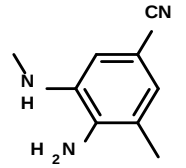
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 10.14 (ancho, 1H), 8.05 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 3Hz, 1H).

Preparación N.º 21: *N*-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

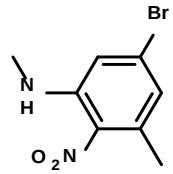


En un reactor Parr, se introdujeron en una atmósfera de nitrógeno, 2-bromo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (descrita en el documento WO2009/009411) (14.5 g, 57.1 mmol) en THF (14.5 ml). Se añadieron metilamina (40 % en agua) (72.5 ml, 2094 mmol) y óxido de cobre (I) (0.817 g, 5.71 mmol). El reactor se cerró en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 110 ºC, durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla y esta se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar *N*-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (2.26 g, 19 %). CL/EM (Método h) T_r = 2.07 min.; EM *m/z*: 205 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 6.68 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.99 (d, *J* = 5Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.73 (d, *J* = 5Hz, 3H).

Preparación N.º 22: 4-amino-3-metil-5-(metilamino)benzonitrilo



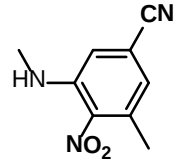
Etapa A: 5-bromo-N,3-dimetil-2-nitroanilina



A una solución de 5-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno (5 g, 21.37 mmol) en EtOH, (50 ml) se añadió metilamina (2 M en THF) (32.0 ml, 64.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 1.5 horas y durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió 0 (2 M en THF) (32.0 ml, 64.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 5-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina (5.13 g, 98 %) en forma de un sólido de color naranja.

CL/EM (Método h) T_r = 2.77 min.; EM *m/z*: 245 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 6.86 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 3Hz, 3H), 2.28 (s, 3H)

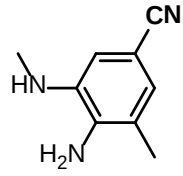
Etapa B: 3-metil-5-(metilamino)-4-nitrobenzonitrilo



En un reactor de microondas se añadieron ferrocianuro potásico (3006 mg, 8.16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (179 mg, 0.245 mmol), carbonato sódico (865 mg, 8.16 mmol) y 5-bromo-N,3-dimetil-2-nitroanilina (2000 mg, 8.16 mmol) en NMP (15 ml). La mezcla de reacción se agitó en microondas durante 2 horas a 130 ºC. La

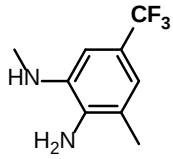
mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-25 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3-metil-5-(metilamino)-4-nitrobenzonitrilo (1.21 g, 64 %). CL/EM (Método h) T_r = 2.28 min.; EM *m/z*: 192 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ.7.13 (s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.60 (c, *J* = 4.8Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 4.8Hz, 3H), 2.25 (s, 3H)

Etapa C: 4-amino-3-metil-5-(metilamino)benzonitrilo

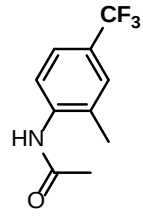


A una suspensión de 3-metil-5-(metilamino)-4-nitrobenzonitrilo (1.795 g, 9.39 mmol) en EtOAc (84 ml) y MeOH (84 ml) se añadió Pd/C (0.400 g, 1.878 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 (1 bar) durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-amino-3-metil-5-(metilamino)benzonitrilo (1.51 g, 100 %) en forma de un sólido de color rojo. CL/EM (Método h) T_r = 1.40 min.; EM *m/z*: 162 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ.6.79 (s, 1H), 6.50(s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.02(m, 1H), 2.72 (d, *J* = 5.1Hz, 3H), 2.06 (s, 3H).

Preparación N.º 23: *N*-1,3,5-trimetilbenceno-1,2-diamina



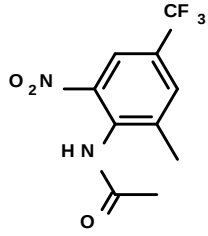
Etapa A: *N*-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



Se añadió anhídrido acético (8.08 ml, 86 mmol) a 2-metil-4-(trifluorometil)anilina (5 g, 28.5 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 20 minutos. El sólido formado se rompió con un mortero, se puso en una suspensión en agua y se neutralizó con amoniaco. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar *N*-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (5.91 g, 95 %) en forma de un sólido de color beige.

CL/EM (Método h) T_r = 1.99 min.; EM *m/z*: 218 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 9.45 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)

Etapa B: *N*-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

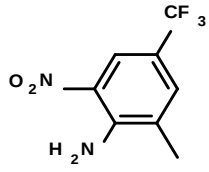


A una solución de *N*-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (5.9 g, 27.2 mmol) en ácido sulfúrico (20 ml, 375 mmol) a 0 ºC se

añadió gota a gota ácido nítrico (20 ml, 448 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar *N*-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (6.6 g, 93 %).

CL/EM (Método h) T_r = 2.00 min.; EM *m/z*: 263 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 10.14 (ancho, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

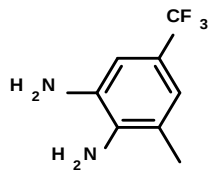
Etapa C: 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)anilina



A una solución de *N*-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (2.95 g, 11.25 mmol) en MeOH (2.5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido potásico (0.189 g, 3.38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 18 horas. Se vertió hielo en la mezcla de reacción y se formó un precipitado, se filtró y se lavó con agua fría. El sólido se secó al vacío para dar 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)anilina (1.65 g, 67 %). CL/EM (Método h) T_r = 2.51 min.; EM *m/z*: 219 $[M-H]^-$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 8.16 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

Etapa D: 3-metil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

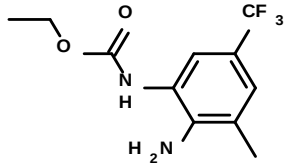


A una solución de 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)anilina (1.33 g, 6.04 mmol) en EtOH (22 ml) y agua (11 ml) se añadieron hierro (1.687 g, 30.2 mmol) y cloruro de calcio (1.341 g, 12.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-5 % de MeOH en DCM) para dar 3-metil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (862 mg, 75 %).

CL/EM (Método h) T_r = 1.86 min.; EM *m/z*: 191 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 6.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.81 (m, 4H), 2.07 (s, 3H).

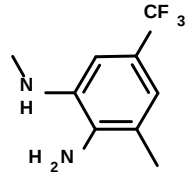
Etapa E: (2-amino-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de etilo



A una solución de 3-metil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (860 mg, 4.52 mmol) en DMF (9 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió hidruro sódico (109 mg, 4.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Se añadió cloroformiato de etilo (0.432 ml,

4.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40 % de EtOAc en DCM) para dar (2-amino-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de etilo (512 mg, 43 %) CL/EM (Método h) T_r = 2.28 min.; EM *m/z*: 263 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 8.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.11 (c, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2Hz, 3H).

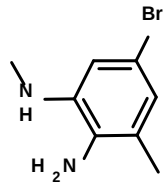
Etapa F: *N*-1,3,5-trimetilbenceno-1,2-diamina



A una solución de (2-amino-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de etilo (510 mg, 1.945 mmol) en THF (12 ml) enfriada a 0 ºC se añadió una suspensión de $LiAlH_4$ (9.72 ml, 9.72 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se trató a temperatura ambiente con sales de Glauber durante 7 horas y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40 % de EtOAc en DCM) para dar *N*1,3,5-trimetilbenceno-1,2-diamina (197 mg, 67 %). CL/EM (Método h) T_r = 1.05 min.; EM *m/z*: 151 $[M+H]^+$. ^1H

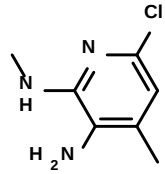
RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 6.16 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.67 (d, *J* = 5.1Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

Preparación N.º 24: 5-bromo-*N*-1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina

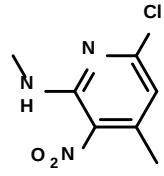


Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 23, Etapa D, se preparó 5-bromo-*N*-1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (712 mg, 100 %) a partir de 5-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina (Preparación N.º 22, Etapa A) (815 mg, 3.33 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 1.93 min.; EM *m/z*: 215 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 6.49 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.34 (ancho, 2H), 2.67 (d, *J* = 4.8Hz, 3H), 2.03 (s, 3H).

Preparación N.º 25: 6-cloro-*N*-2,4-dimetilpiridin-2,3-diamina



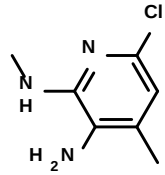
Etapa A: 6-cloro-N,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina



A una solución de 2,6-dicloro-4-metil-3-nitropiridina (2.2 g, 10.63 mmol) en ACN (60 ml) se añadieron trietilamina (4.44 ml, 31.9

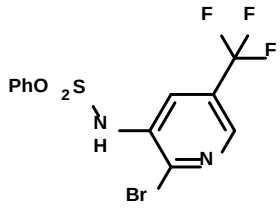
mmol) y metilamina (2 M en THF) (6.38 ml, 12.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-30 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 6-cloro-*N*,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina (2.05 g, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (Método h) T_r = 2.45 min.; EM *m/z*: 202 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.93 (ancho, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Etapa B: 6-cloro-*N*2,4-dimetilpiridin-2,3-diamina

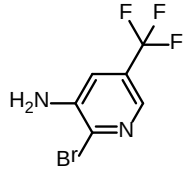


Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 23 de ejemplo, Etapa D, se preparó 6-cloro-*N*2,4-dimetilpiridin-2,3-diamina (90 mg, 51 %) a partir de 6-cloro-*N*,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina (200 mg, 0.992 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 1.40 min.; EM *m/z*: 172 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 6.30 (s, 1H), 5.93 (ancho, 1H), 4.48 (ancho, 2H), 2.78 (d, *J* = 3Hz, 3H), 2.00 (s, 3H).

Preparación N.º 26: *N*-(2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-il)bencenosulfonamida

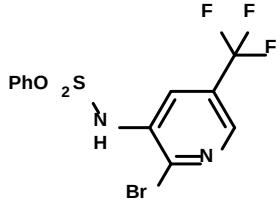


Etapa A: 2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-amina



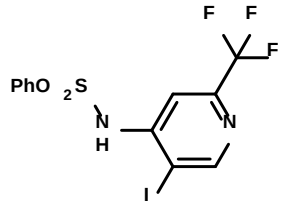
A una solución de 2-bromo-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (descrita en el documento WO2013/038381) (2.6 g, 9.59 mmol) en EtOH (40 ml) y agua (16 ml) se añadió hierro (4.02 g, 72.0 mmol) y ácido acético (3.7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 3 horas, después se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (2.35 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método h) T_r = 1.91 min.; EM *m/z*: 241 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 7.98(s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.06 (s, 2H).

Etapa B: *N*-(2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-il)bencenosulfonamida



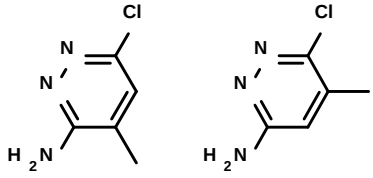
Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se preparó *N*-(2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-il)bencenosulfonamida (954 m g, 50 %) a partir de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (1.2 g, 4.98 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 2.52 min.; EM *m/z*: 381 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 10.67 (ancho, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.59 (m, 2H).

Preparación N.º 27: *N*-(5-yodo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida



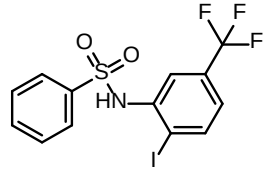
Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se preparó *N*-(5-yodo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida (13.32 g, 52 %) a partir de 5-yodo-2-(trifluorometil)piridin-4-amina (descrito en el documento WO2010/091310) (17.3 g, 60.1 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 2.57 min.; EM *m/z*: 429 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 8.99 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.48 (s, 1H).

Preparación N.º 28: 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina y 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina



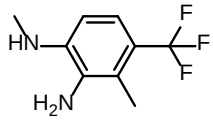
Una suspensión de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (3.38 g, 20.74 mmol) en hidróxido de amonio (55 ml, 1412 mmol) se calentó en un reactor a 130 ºC durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Apareció un precipitado, que se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar una mezcla inseparable de 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina y 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina (proporción 57/43) (2.25 g, 76 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 7.30 (s, 1H), 6.45 (ancho, 2H), 2.08 (s, 3H) y 6.74 (s, 1H), 6.47 (ancho, 2H), 2.19 (s, 3H).

Preparación N.º 29: *N*-(2-yodo-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida

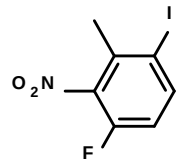


Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se preparó *N*-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]bencenosulfonamida (136 g, 100 %) a partir de 2-yodo-5-(trifluorometil)anilina (85 g, 296 mmol) (descrita en el documento US20070129334).

Preparación N.º 30: *N*1,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina



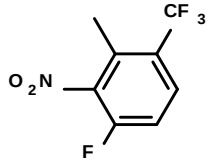
Etapa A: 1-fluoro-4-yodo-3-metil-2-nitrobenceno



A una solución de 3-fluoro-2-nitrotolueno (1g, 6.45 mmol) en ácido trifluorometanosulfónico (2.83 ml, 32.2 mmol) y enfriada a 0 ºC se añadió en porciones *N*-yodosuccinimida (1.740 g, 7.74 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 10 % de $Na_2S_2O_3$, después salmuera y se concentró para dar 1-fluoro-4-yodo-3-metil-2-nitrobenceno en forma de un sólido de color beige (1.86 g, 74 %).

CL/EM (Método i) T_r = 2.28 min.; sin ionización ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.16 (dd, *J*=6 Hz, 9Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=9 Hz, 1H), 2.39 ppm (s, 3H).

Etapa B: 1-fluoro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno

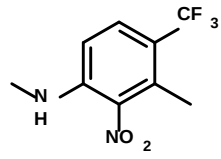


A una suspensión de 1-fluoro-4-yodo-3-metil-2-nitrobenceno (2.39 g, 8.50 mmol), yoduro de cobre (I) (2.430 g, 12.76 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4.41 ml, 25.5 mmol) en DMF (8 ml) se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (3.25 ml, 25.5 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 20 horas en un tubo

cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 1-fluoro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (2.37 g, 62 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.25 min.; sin ionización

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.09 (dd, *J*=6 Hz, 9Hz, 1H), 7.71 (t, *J*=9 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H).

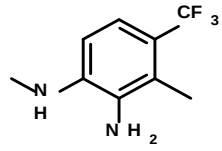
Etapa C: *N*,3-dimetil-2-nitro-4-(trifluorometil)anilina



A una solución de 1-fluoro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (2.3 g, 10.31 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió metilamina (15.46 ml, 30.9 mmol) (2 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5 % de EtOAc en ciclohexano) para dar *N*,3-dimetil-2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (Método i) T_r = 2.29 min.; EM *m/z*: 235 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.63 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.59 (ancho, 1H), 2.77 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.24 (m, 3H).

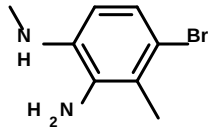
Etapa D: *N*1,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina



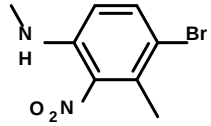
A una suspensión de *N*,3-dimetil-2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 4.27 mmol) en EtOH (48 ml) se añadió hierro (2.385 g, 42.7 mmol), cloruro de amonio (0.685 g, 12.81 mmol) y agua (16 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó sucesivamente con una solución acuosa 2 M de NH_4Cl y salmuera; después la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar *N*1,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en forma de un sólido de color amarillo (884 mg, 77 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.96 min.; EM *m/z*: 205 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.28 (ancho d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.75 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 2.12 ppm (m, 3H)

Preparación N.º 31: 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina

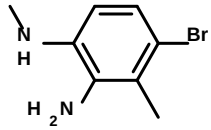


Etapa A: 4-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina



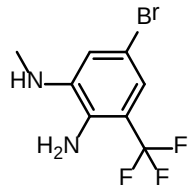
Usando un procedimiento similar a la Etapa C de la Preparación N.º 30, se preparó 4-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina (428 mg, 82 %) a partir de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno (0.5 g, 2.14 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.73 min.; EM *m/z*: 245 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.55 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 2.71 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).

Etapa B: 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina

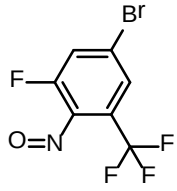


Usando un procedimiento similar a la Etapa D de la Preparación N.º 30, se preparó 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (360 mg, 82 %) a partir de 4-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina (425 mg, 1.73 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 1.73 min.; EM *m/z*: 215 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 6.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.60 (ancho, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Preparación N.º 32: 5-bromo-*N*1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina



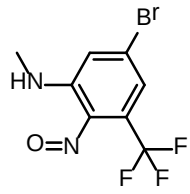
Etapa A: 5-bromo-1-cloro-2-nitroso-3-(trifluorometil)benceno



A una solución de 4-bromo-2-cloro-6-(trifluorometil)anilina (1.396 ml, 9.00 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (4.66 g, 27.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a 50 ºC durante una noche. Se añadió DCM y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de tiosulfato de amonio y una solución saturada de bicarbonato sódico, después la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con de 5 % a 20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 5-bromo-1-cloro-2-nitroso-3-(trifluorometil)benceno en forma de un sólido de color beige (1.89 g, 69 %). CL/EM (Método h) T_r = 2.98 min.; sin ionización

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.48 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=1.8 Hz, 1H).

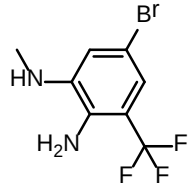
Etapa B: 5-bromo-*N*-metil-2-nitroso-3-(trifluorometil)anilina



A una solución de 5-bromo-1-cloro-2-nitroso-3-(trifluorometil)benceno (2.7 g, 9.36 mmol) en THF (25 ml) se añadió metilamina (10.30 ml, 20.59 mmol) (2 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-*N*-metil-2-nitroso-3-(trifluorometil)anilina en forma de un líquido de color pardo (2.65 g, 89 %).

CL/EM (Método h) T_r = 2.60 min.; EM *m/z*: 283 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.56 (ancho, 1H), 7.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 2.92 (d, *J*=5.3 Hz, 3H).

Etapa C: 5-bromo-*N*1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

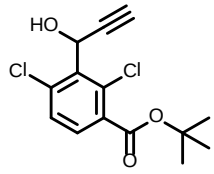


Usando un procedimiento similar a la Etapa D de la Preparación N.º 23, se preparó 5-bromo-*N*1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (1.33 g, 51 %) a partir de 5-

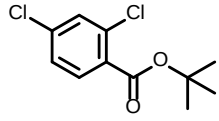
bromo-*N*-metil-2-nitroso-3-(trifluorometil)anilina (2.65 g, 9.36 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.67 min.; EM *m/z*: 269 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 6.77 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.73 (d, *J*=4.8 Hz, 3H).

Preparación N.º 33: 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de *terc*-butilo

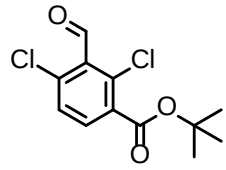


Etapa A: 2,4-diclorobenzoato de *terc*-butilo



A una solución de ácido 2,4-diclorobenzoico (13.15 g, 68.8 mmol) en THF (68.5 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (15.98 ml, 68.8 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0.841 g, 6.88 mmol) y la reacción se agitó a 40 ºC durante 24 horas, y después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-diclorobenzoato de *terc*-butilo (13.1 g, 72 %) en forma de un aceite incoloro. CL/EM (Método i) T_r = 2.60 min.; EM *m/z*: 247 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.75 (m, 2H), 7.53 (dd, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1H), 1.55 ppm (s, 9H).

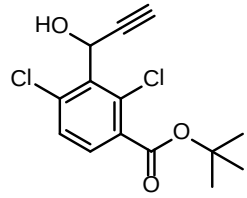
Etapa B: 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo



A una solución de 2,4-diclorobenzoato de *terc*-butilo (13.1 g, 53.0 mmol) en THF (130 ml) y enfriada a -78 ºC se añadió gota a gota durante 10 minutos diisopropilamida de litio (31.8 ml, 63.6 mmol) diluida en THF (25 ml) y ya enfriada a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a -75 ºC, después se añadió DMF (12.31 ml, 159 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos entre -65 ºC y -75 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (6 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico y una solución 1 N de HCl. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (10.6g, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CL/EM (Método h) T_r = 2.88 min.; EM *m/z*: 275 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.34 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H).

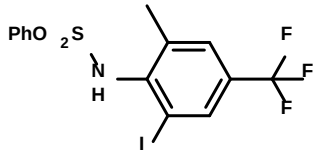
Etapa C: 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de *terc*-butilo



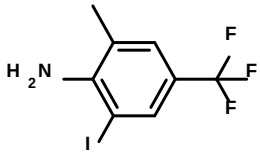
Usando un procedimiento similar a la Etapa D de la Preparación N.º 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de *terc*-butilo (4 g, 100 %) a partir de 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (3.39 g, 12.3 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.14 min.; EM *m/z*: 301 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.56 (s, 2H), 6.26 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, d, *J*=5.0 Hz y 2.3 Hz, 1H), 3.51 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

Preparación N.º 34: *N*-(2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida



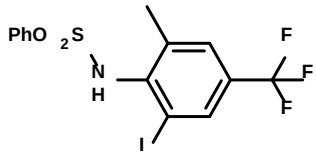
Etapa A: 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina



A una solución de 2-metil-4-(trifluorometil)anilina (3.5 g, 19.98 mmol) en EtOH (80 ml) se añadió yodo (5.07 g, 19.98 mmol) y sulfato de plata (6.23 g, 19.98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de

reacción se diluyó con una solución acuosa al 10 % de $Na_2S_2O_3$. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina en forma de una resina de color naranja (6.3 g, 90 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.32 min.; EM *m/z*: 302 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.70 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)

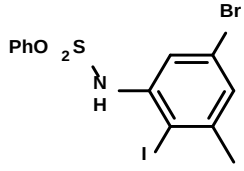
Etapa B: *N*-(2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida



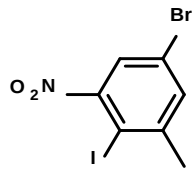
Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se preparó *N*-(2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (2.73 g, 32 %) a partir de 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (5.8 g, 19.3 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.35 min.; EM *m/z*: 442 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.03 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.60 (m, 6H), 2.04 (s, 3H).

Preparación N.º 35: *N*-(5-bromo-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida

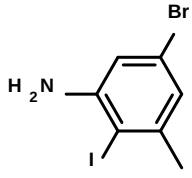


Etapa A: 5-bromo-2-yodo-1-metil-3-nitrobenceno



A una solución de 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina (250 mg, 1.082 mmol) en cloroformo (1.6 ml) se añadió nitrito de isoamilo (190 mg, 1.623 mmol) y yodo (549 mg, 2.164 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa al 50 % de $Na_2S_2O_3$. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-2-yodo-1-metil-3-nitrobenceno (350 mg, 30 %) en forma de una resina de color pardo. Se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método h) T_r = 2.90 min.; sin ionización

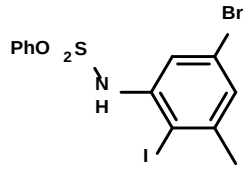
Etapa B: 5-bromo-2-yodo-3-metilanilina



Usando un procedimiento similar a la Etapa D de la Preparación N.º 23, se preparó 5-bromo-2-yodo-3-metilanilina (1.6 g, 56 %) a partir de 5-bromo-2-yodo-1-metil-3-nitrobenceno (7.25 g, 8.69 mmol). Se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método

h) T_r = 2.74 min.; EM *m/z*: 312 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 6.76 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

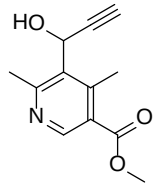
Etapa C: *N*-(5-bromo-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida



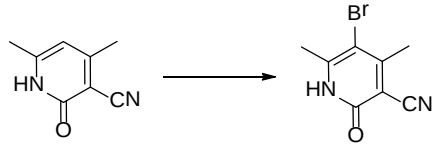
Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se preparó *N*-(5-bromo-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (2.21 g, 95 %) a partir de 5-bromo-2-yodo-3-metilanilina (1.6 g, 5.13 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.94 min.; EM *m/z*: 450 $[M-H]^-$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 9.95 (s, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.44 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

Preparación N.º 36: Preparación de 5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-4,6-dimetilnicotinato de metilo

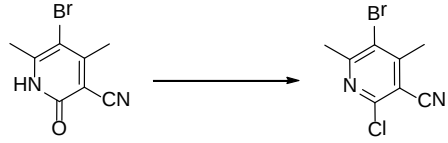


Etapa A: 5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



A una solución de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (35 g, 236 mmol) en ácido acético (200 ml) se añadió bromo (41.5 g, 260 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. La resina resultante precipitó en EtOH acuoso para obtener *5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo* (70 g, 95 %). CLEM (Tabla 1, Método c) TR= 1.63 min.; EM m/z = 226, 228 (M+H).

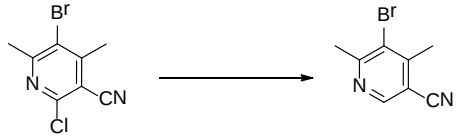
Etapa B: 5-bromo-2-cloro-4,6-dimetilnicotinonitrilo



A una solución de 5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (14g, 61.7 mmol) en $POCl_3$ (10 ml) se añadió pentaclorofosforano (12.84 g, 61.7 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 8 h. El $POCl_3$ se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre DCM (100 ml) y NaOH acuoso al 5 % (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en $POCl_3$ (20 ml) y se trató con pentaclorofosforano (13 g, 62.4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 12 h. El $POCl_3$ se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre DCM (100 ml) y NaOH acuoso al 5 % (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar *5-bromo-2-*

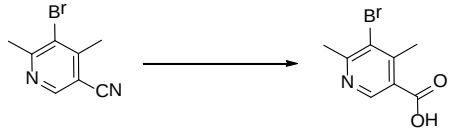
cloro-4,6-dimetilnicotinonitrilo (12 g, 79 %). CLEM (Tabla 1, Método d) TR= 2.12 min.; EM m/z = 246, 248 (M+H).

Etapa C: 5-bromo-4,6-dimetilnicotinonitrilo



A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4,6-dimetilnicotinonitrilo (10 g, 40.7 mmol) y fósforo rojo (12.62 g, 407 mmol) se añadió HI (44.7 ml, 489 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 120 ºC durante aproximadamente 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (500 ml) y Na_2SO_3 (10 g). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado restante se concentró al vacío. El sólido resultante se extrajo con MeOH, después se concentró a presión reducida para proporcionar *5-bromo-4,6-dimetilnicotinonitrilo* (7 g, 44.0 %). CLEM (Tabla 1, Método f) TR= 1.63 min.; EM m/z = 211, 213 (M+H).

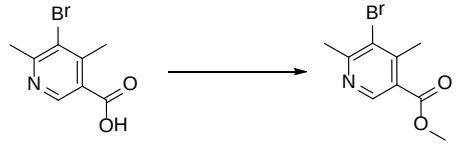
Etapa D: ácido 5-bromo-4,6-dimetilnicotínico



A una mezcla de 5-bromo-4,6-dimetilnicotinonitrilo (10 g, 47.4 mmol) en agua (20 ml) se añadió KOH (26.6 g, 47.4 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de HCl concentrado. El sólido resultante se filtró para proporcionar ácido *5-*

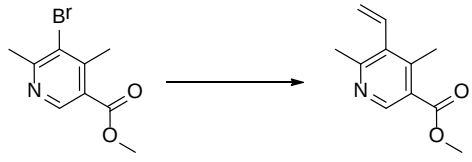
bromo-4,6-dimetilnicotínico (9 g, 79 %). CLEM (Tabla 1, Método e) TR= 1.61 min.; EM m/z = 232, 233 (M+H).

Etapa E: 5-bromo-4,6-dimetilnicotinato de metilo



A una solución de ácido 5-bromo-4,6-dimetilnicotínico (10 g, 43.5 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (5.17 g, 43.5 mmol) a aproximadamente 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 ºC. Después de aproximadamente 12 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *5-bromo-4,6-dimetilnicotinato de metilo* (9.6 g, 81 %). CLEM (Tabla 1, Método e) TR= 1.99 min.; EM m/z = 245, 246 (M+H).

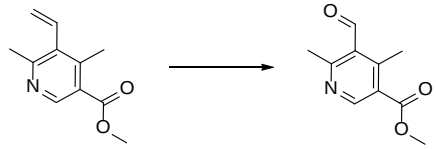
Etapa F: 4,6-dimetil-5-vinilnicotinato de metilo



Se combinaron 5-bromo-4,6-dimetilnicotinato de metilo (15g, 61.5 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (14.2 g, 92 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (7.1 g, 6.1 mmol) y KF (5.4 g, 92 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se calentó a aproximadamente 100 ºC durante aproximadamente 16 h. La mezcla se enfrió a ta y el disolvente se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10:1 de éter de petróleo/EtOAc) para

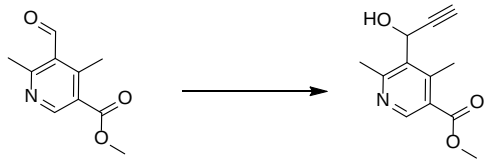
proporcionar *4,6-dimetil-5-vinilnicotinato de metilo* (9 g, 56 %). CL/EM (Tabla 1, Método e) TR= 1.23 min.; EM m/z = 192 (M+H).

Etapa G: 5-formil-4,6-dimetilnicotinato de metilo



A una solución de 4,6-dimetil-5-vinilnicotinato de metilo (12 g, 62.8 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (8 ml, 69 mmol) en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano:agua (50.0 ml) se añadió OsO_4 (12 ml, 0.94 mmol, 0.08 M en *t*-BuOH) y peryodato sódico (40 g, 188 mmol). La mezcla se agitó a ta durante aproximadamente 36 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de 5:1 a 2:1 de éter de petróleo: EtOAc) para proporcionar *5-formil-4,6-dimetilnicotinato de metilo* (8 g, 59 %). CLEM (Tabla 1, Método d) TR= 1.55 min.; EM m/z = 194 (M+H).

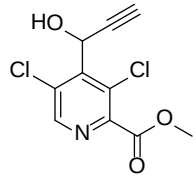
Etapa H: 5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-4,6-dimetilnicotinato de metilo



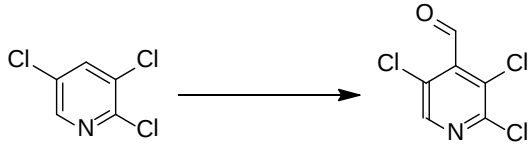
A una solución de 5-formil-4,6-dimetilnicotinato de metilo (8 g, 37.3 mmol) en THF anhidro (100 ml) a aproximadamente 0 ºC se añadió bromuro de etinil magnesio (82 ml, 41 mmol). La reacción

resultante se agitó a aproximadamente 0 ºC durante aproximadamente 1 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2:1 de hexanos:EtOAc) para proporcionar *5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-4,6-dimetilnicotinato de metilo* (6 g, 73 %). CLEM (Tabla 1, Método c) TR= 1.73 min.; EM m/z = 220 (M+H).

Preparación N.º 37: 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)picolinato de etilo



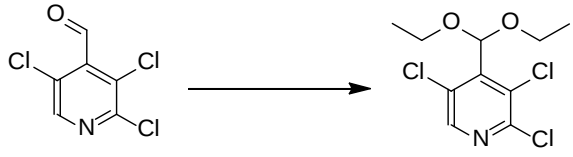
Etapa A: 2,3,5-tricloroisonicotinaldehído



A una solución de LDA (99 ml, 197 mmol) en THF (100 ml), se añadió una solución de 2,3,5-tricloropiridina (30 g, 164 mmol) en THF (200 ml) a aproximadamente -78 ºC. La reacción resultante se agitó a aproximadamente -78 ºC durante aproximadamente 1 h. Se añadió cuidadosamente formiato de metilo (20 ml, 329 mmol) a la reacción, después la mezcla se agitó a aproximadamente -78 ºC durante aproximadamente 1 h, después se calentó a ta y se agitó

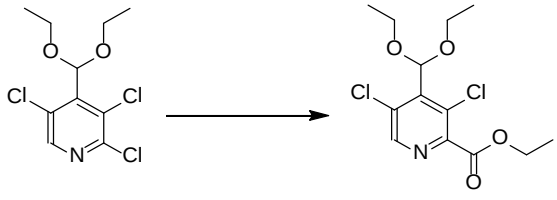
durante 16 h. La reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentraron a presión reducida para dar *2,3,5-tricloroisonicotinaldehído* (26.2 g, 53 %, pureza del 70 %). CLEM (Tabla 1, Método c) TR= 1.83 min.; EM m/z = 209, 211 (M+H).

Etapa B: 2,3,5-tricloro-4-(dietoximetil)piridina



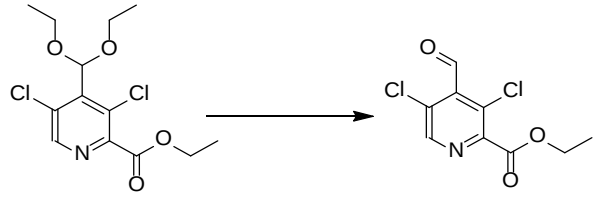
Una mezcla de 2,3,5-tricloroisonicotinaldehído (26.2 g, 87 mmol), monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (18.23 g, 96 mmol), $MgSO_4$ (11.54 g, 96 mmol) y ortoformiato de trietilo (21.77 ml, 131 mmol) en DCE (300 ml) se calentó a aproximadamente 50 ºC durante aproximadamente 5 h. La solución se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *2,3,5-tricloro-4-(dietoximetil)piridina* (20.67 g, 75 %). CLEM (Tabla 1, Método d) TR= 2.12 min.; EM m/z = 284, 286 (M+H).

Etapa C: 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)picolinato de etilo



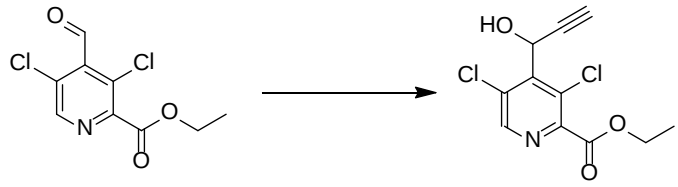
Una solución de 2,3,5-tricloro-4-(dietoximetil)piridina (20 g, 70.3 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (4.93 g, 7.03 mmol) y TEA (29 ml, 211 mmol) en EtOH (200 ml) se trató con CO a una presión de 30 bar y se calentó a aproximadamente 100 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante aproximadamente 24 h. La reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5 %/Heptanos para dar *3,5-dicloro-4-(dietoximetil)picolinato de etilo* (14 g, 61.8 %). CLEM (Tabla 1, Método d) TR= 2.02 min.; EM m/z = 322, 324 (M+H).

Etapa D: 3,5-dicloro-4-formilpicolinato de etilo



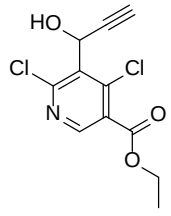
Un matraz de fondo redondo se cargó con una mezcla de 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)picolinato de etilo (14 g, 43.5 mmol) y HCl (100 ml, 3291 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora a ta. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH ac. 1 N (3 x 50 ml). La porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró a presión reducida para dar *3,5-dicloro-4-formilpicolinato de etilo* (10 g, 93 %). CLEM (Tabla 1, Método d) TR= 1.92 min.; EM m/z = 247, 249 (M+H).

Etapa E: 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)picolinato de etilo

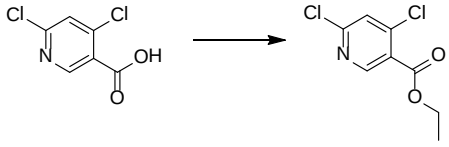


A una solución de 3,5-dicloro-4-formilpicolinato de etilo (9.6 g, 32.9 mmol) en THF anhidro (100 ml) a aproximadamente 0 ºC se añadió bromuro de etinil magnesio (72 ml, 36.2 mmol). La reacción resultante se agitó a aproximadamente 0 ºC durante aproximadamente 1 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10 % de EtOAc/Heptanos) para proporcionar *3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)picolinato de etilo* (7.9 g, 88 %). CL/EM (Tabla 1, Método d) TR= 1.65min.; EM m/z = 274, 276 (M+H).

Preparación N.º 38: Preparación de 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato de etilo



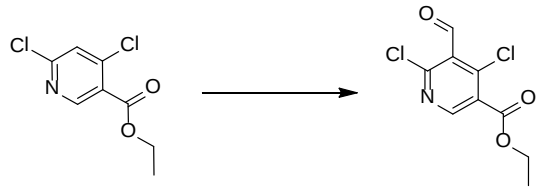
Etapa A: 4,6-dicloronicotinato de etilo



Una mezcla de ácido 4,6-dicloronicotínico (20 g, 104 mmol) en DCM (200 ml) se enfrió a 0 ºC antes de la adición de DMF (0.807 ml,

10.42 mmol) y cloruro de oxalilo (10.94 ml, 125 mmol). La reacción resultante se agitó a aproximadamente 0 ºC-25 ºC. Después de aproximadamente 2 h, se añadió lentamente EtOH (48.7 ml, 833 mmol) y se agitó a aproximadamente 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 ml) y la solución resultante se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 50 ml). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar *4,6-dicloronicotinato de etilo* (18 g, 79 %): CL/EM (Tabla 1, Método d) TR=1.91 min.; EM m/z = 220 (M+H).

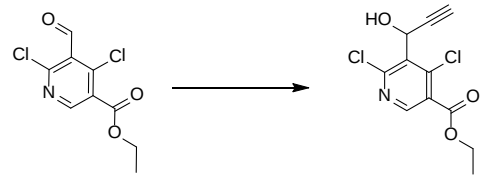
Etapa B: 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de etilo



En un matraz que contenía LDA (27.3 ml, 54.5 mmol) en THF (100 ml) se añadió una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (10 g, 45.4 mmol) en THF (200 ml) de manera que la temperatura interna se mantuvo a aproximadamente -78 ºC. Después de aproximadamente 30 min, se añadió gota a gota formiato de metilo (5.57 ml, 91 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a -78 ºC durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en Na_2SO_4 acuoso saturado, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20:1 de hexanos:EtOAc) para proporcionar *4,6-dicloro-5-formilnicotinato de*

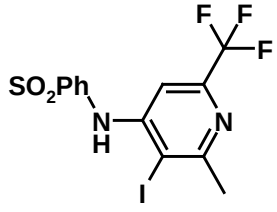
etilo (5.19 g, 46 %). CLEM (Tabla 1, Método c) TR= 1.95 min.; EM m/z = 248 (M+H).

Etapa C: 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato de etilo

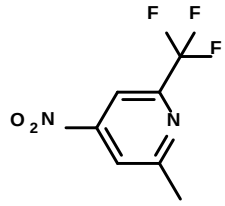


A una solución de 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de etilo (12.9 g, 52.0 mmol) en THF anhidro (120 ml) a aproximadamente 0 ºC se añadió bromuro de etinilmagnesio (114 ml, 57.2 mmol). La reacción resultante se agitó a aproximadamente 0 ºC durante aproximadamente 1 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10:1 de Hexanos/EtOAc) para proporcionar *4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato de etilo* (11.1 g, 78 %). CLEM (Tabla 1, Método d) TR= 1.70 min.; EM m/z = 274 (M+H).

Preparación N.º 39: *N*-(3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida

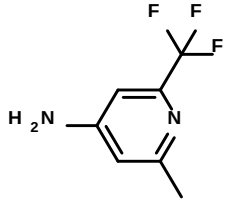


Etapa A: 2-metil-4-nitro-6-(trifluorometil)piridina



A una solución de 2-bromo-6-metil-4-nitropiridina (documento WO2013/059587) (1.84 g, 8.48 mmol) y yoduro de cobre (I) (1.938 g, 10.17 mmol) en NMP (15.73 ml) se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (3.24 ml, 25.4 mmol) y la reacción se irradió en el microondas a 100 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-metil-4-nitro-6-(trifluorometil)piridina (1.48 g, 80 %). CL/EM (Método h) T_r = 2.16 min; sin ionización ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H)

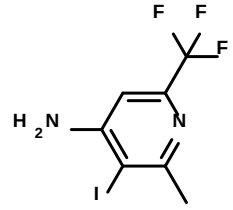
Etapa B: 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina



Usando un procedimiento similar al descrito en la Etapa C de la Preparación N.º 18, se preparó metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (409 mg, 42 %) a partir de 2-metil-4-nitro-6-(trifluorometil)piridina (1.05 g, 5.09 mmol). CL/EM (Método k) T_r =

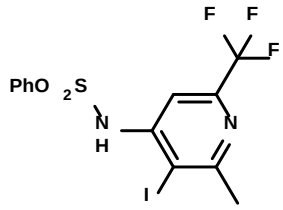
2.15 min.; EM *m/z*: 177 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 6.73 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

Etapa C: 3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina



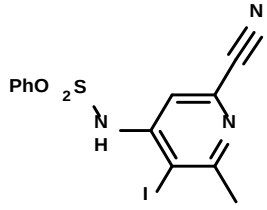
A una solución de 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (405 mg, 2.299 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió sulfato de plata (717 mg, 2.299 mmol) y yodo (584 mg, 2.299 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (608 mg, 88 %) en forma de un sólido amorfo. CL/EM (Método i) T_r = 1.78 min.; EM *m/z*: 303 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 6.86 (s, 1H), 6.63 (ancho, 2H), 2.59 (s, 3H).

Etapa D: *N*-(3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida

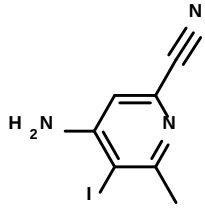


Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se preparó *N*-(3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida (414 mg, 33 %) a partir de 3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (740 mg, 2.45 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.24 min.; EM *m/z*: 443 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.90 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 2.70 (s, 3H).

Preparación N.º 40: *N*-(6-ciano-3-yodo-2-metilpiridin-4-il)bencenosulfonamida



Etapa A: 4-amino-5-yodo-6-metilpicolinonitrilo

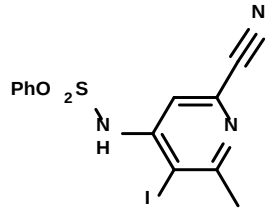


A una solución de 4-amino-6-metilpicolinonitrilo (1.756 g, 13.19 mmol) (descrito en el documento WO2005/030213) en ACN (44.0 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida (3.26 g, 14.51 mmol) y la mezcla de

reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se hidrolizó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-60 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4-amino-5-yodo-6-metilpicolinonitrilo (1.18g, 34 %) en forma de un sólido de color pardo. CL/EM (Método h) T_r = 1.55 min.; EM *m/z*: 260 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 6.88 (s, 1H), 6.66 (ancho, 2H), 2.55 (s, 3H)

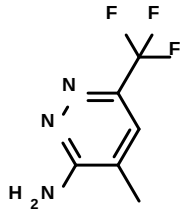
Etapa B: *N*-(6-ciano-3-yodo-2-metilpiridin-4-il)bencenosulfonamida



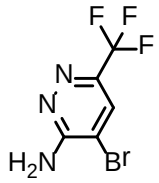
Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se preparó *N*-(6-ciano-3-yodo-2-metilpiridin-4-il)bencenosulfonamida (400 mg, 23 %) a partir de 4-amino-5-yodo-6-metilpicolinonitrilo (1.15 g, 4.44 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa.

CL/EM (Método h) T_r = 2.28 min.; EM *m/z*: 400 $[M+H]^+$.

Preparación N.º 41: 4-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina

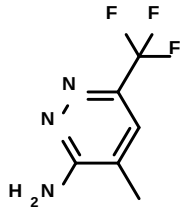


Etapa A: 4-bromo-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina



A una solución de 6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (730 mg, 4.48 mmol) y bicarbonato sódico (752 mg, 8.95 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió gota a gota bromo (0.231 ml, 4.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se hidrolizó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$. El MeOH se evaporó y la solución resultante se diluyó con EtOAc y las dos fases se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 7-60 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4-bromo-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (513 mg, 47 %) en forma de un sólido de color beige. CL/EM (Método i) T_r = 1.33 min.; EM *m/z*: 242 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.23 (s, 1H), 7.55 (ancho, 2H).

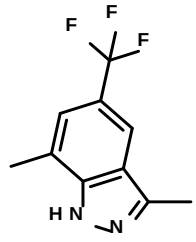
Etapa B: 4-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina



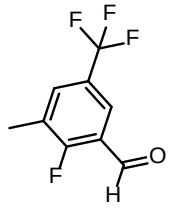
A una solución de 4-bromo-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (460 mg, 1.901 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (17.41 mg, 0.019 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (36.2 mg, 0.076 mmol) y fosfato potásico tribásico (807 mg, 3.80 mmol) en 1,4-dioxano (3.7 ml) se añadió trimetilboroxina (0.398 ml, 2.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante una noche, después se diluyó con H_2O. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc y la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El mismo procedimiento se realizó tres veces con el residuo obtenido para aumentar la conversión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 7-60 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (318 mg, 94 %) en forma de un sólido de color beige. CL/EM (Método i) T_r = 0.88 min.; EM *m/z*: 178 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.54 (s, 1H), 6.94 (s a, 2H), 2.09 (s, 3H)

Preparación N.º 42: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol

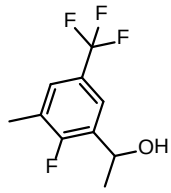


Etapa A: 2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído



A una solución de 4-fluoro-3-metilbenzotrifluoruro (1.5 g, 8.42 mmol) en THF (11 ml) y enfriada a -78 ºC se añadió butillitio (5.42 ml, 8.67 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 ºC, después se añadió gota a gota una solución de DMF (0.724 ml, 9.35 mmol) en THF (3 ml). La reacción se agitó a -78 ºC durante 1 hora y después se calentó a 0 ºC. Se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico a la mezcla de reacción a 0 ºC y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído (2 g, 100 %) en forma de un líquido incoloro. CL/EM (Método h) T_r = 2.52 min.; sin ionización ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.23 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 2.39 ppm (m, 3H)

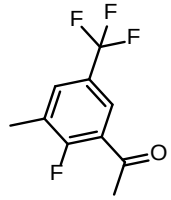
Etapa B: 1-(2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanol



A una solución de 2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído (2 g, 9.70 mmol) en THF (42 ml) y enfriada a -50 ºC se añadió bromuro de metilmagnesio (3.88 ml, 11.64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 1-(2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanol (1.21 g, 41 %) en forma de un líquido incoloro: CL/EM (Método h) T_r = 2.42 min.; EM *m/z*: 281 $[M-H]^-+CH_3COOH$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 5.53 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 2.30 (d, *J*=2.3 Hz, 3H), 1.34 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

Etapa C: 1-(2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanona

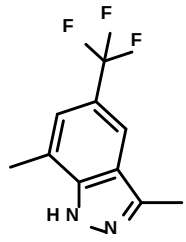


Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 14, se preparó 1-(2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanona (854 mg, 75 %) a partir de 1-(2-fluoro-3-

metil-5-(trifluorometil)fenil)etanol (1.1 g, 4.95 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.63 min.; sin ionización

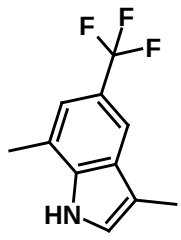
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.99 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 2.63 (d, *J*=4.3 Hz, 3H), 2.37 (d, *J*=2.5 Hz, 3H).

Etapa D: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol

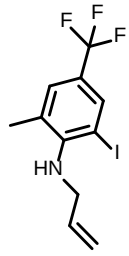


A una solución de 1-(2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)etanona (200 mg, 0.908 mmol) en etano-1,2-diol (700 µl, 12.55 mmol) se añadió hidrato de hidrazina (53.0 µl, 1.090 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió más cantidad de hidrato de hidrazina (53.0 µl, 1.090 mmol) y la mezcla se calentó a 50 ºC durante 1 hora. El calentamiento se aumentó a 170 ºC y se continuó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente: el indazol final precipitó. Este se diluyó con agua, se filtró y se enjuagó con agua y se secó a 50 ºC al vacío para dar 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (130 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 1.99 min.; EM *m/z*: 215 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.14 (ancho, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

Preparación N.º 43: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol



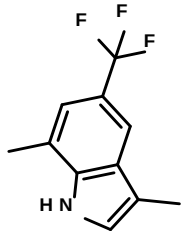
Etapa A: *N*-alil-2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina



A una solución de 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (Preparación N.º 34, Etapa A) (11.1g, 36.9 mmol) en tolueno (56 ml) se añadió carbonato potásico (7.64 g, 55.3 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1.189 g, 3.69 mmol), hidróxido potásico (2.276 g, 40.6 mmol) y bromuro de alilo (5.80 g, 47.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 18 horas. Después, se añadieron más carbonato potásico (0.8 equiv.), bromuro de tetrabutilamonio (0.05 equiv.), hidróxido potásico (0.5 equiv.) y bromuro de alilo (0.6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 18 horas. Después, se añadieron más carbonato potásico (0.8 equiv.), bromuro de tetrabutilamonio (0.05 equiv.), hidróxido potásico (0.5 equiv.) y bromuro de alilo (0.6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 18 horas. Después, se añadieron más carbonato potásico (0.8 equiv.), bromuro de tetrabutilamonio (0.05 equiv.), hidróxido potásico (0.5 equiv.) y bromuro de alilo (0.6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción

se enfrió a 5 ºC. Esta se diluyó con agua y se acidificó con una solución 5 N de HCl hasta pH = 3-4. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-30 % de EtOAc en ciclohexano), después (eluyendo con 5-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar *N*-alil-2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (7.25g, 57 %) en forma de un aceite de color naranja. CL/EM (Método i) T_r = 2.69 min.; EM *m/z*: 342 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d, 300Mhz): δ 7.82 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.96 (dd, *J*=17.2, 10.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J*=17.2, 1.4 Hz, 1.4H, 1H), 5.16 (dd, *J*=10.2, 1.4 Hz, 1H), 3.84 (ancho, 1H), 3.73 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H),

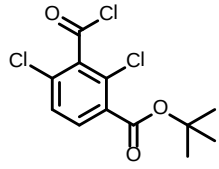
Etapa B: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol



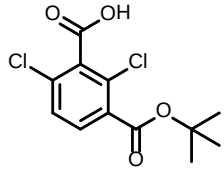
A una solución de *N*-alil-2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 2.93 mmol) en ACN (5 ml) se añadió acetato de paladio (II) (0.013 g, 0.059 mmol) y tri-o-tolilfosfina (0.036 g, 0.117 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 45 ºC y se añadió trietilamina (1.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75 ºC durante 15 horas. Se añadieron más acetato de paladio (II) (0.05 equiv.) y tri-o-

tolilfosfina (0.1equiv.) y la agitación se continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió EtOAc al residuo y el precipitado obtenido se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-15 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (460 mg, 68 %) en forma de un aceite de color naranja. CL/EM (Método i) T_r = 2.32 min.; EM *m/z*: 214 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.18 (ancho, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

Preparación N.º 44: 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo



Etapa A: ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-diclorobenzoico

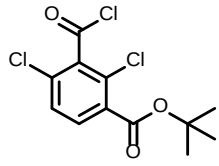


A una solución de 2,4-diclorobenzoato de *terc*-butilo (Preparación N.º 33, Etapa A) (15g, 60.7 mmol) en THF (100 ml) y enfriada a -70 ºC se añadió diisopropilamida de litio (36.4 ml, 72.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a -70 ºC, después se añadió dióxido de carbono triturado (30 g, 682 mmol), se

secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos entre -65 ºC y -70 ºC, después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el THF se evaporó. La capa acuosa básica se lavó con éter dietílico, después se acidificó a pH = 1 mediante la adición de una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-diclorobenzoico (13 g, 74 %) un sólido de color beige. CL/EM (Método i) T_r = 1.53 min.; sin ionización

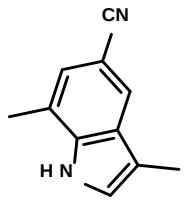
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

Etapa B: 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo



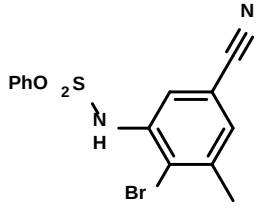
A una solución de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-diclorobenzoico (455 mg, 1.563 mmol) en DCM (23 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió cloruro de oxalilo (0.205 ml, 2.344 mmol), se diluyó en DCM (2 ml) con 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0 ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo que se usó directamente en bruto en la siguiente etapa.

Preparación N.º 45: 3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo



Se disolvieron 4-amino-3-cloro-5-metilbenzonitrilo (250 mg, 1.501 mmol), carbonato potásico (622 mg, 4.50 mmol), 3-bromoprop-1-eno (0.130 ml, 1.501 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (71.5 mg, 0.150 mmol) en DME (7.5 ml) y se añadió acetato de paladio (II) (16.84 mg, 0.075 mmol). La mezcla de reacción se agitó 95 minutos a 150 ºC en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 15-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (107 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM (Método i) T_r = 1.91 min.; EM *m/z*: 171 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.34 (ancho, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

Preparación N.º 46: *N*-(2-bromo-5-ciano-3-metilfenil)bencenosulfonamida

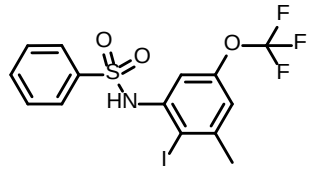


Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se obtuvo *N*-(2-bromo-5-ciano-3-

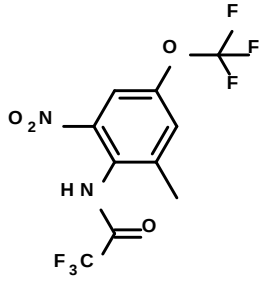
metilfenil)bencenosulfonamida (2.03 g, 67 %) en forma de un sólido de color naranja a partir de 3-amino-4-bromo-5-metilbenzonitrilo (descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6519-6534) (1.5 g, 7.11 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.48 min.; EM *m/z*: 349 $[M-H]^-$

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 7.81 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

Preparación N.º 47: N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida



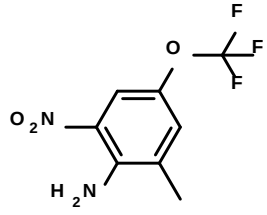
Etapa A: 2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



A una solución de 2-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (1 g, 5.23 mmol) en DCM (4 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (1.921 ml, 13.60 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora a 0 ºC. Se añadió lentamente nitrato potásico (0.661 g, 6.54 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres

veces con DCM. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (1.7 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (Método i) T_r = 2.17 min.; EM *m/z*: 331 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 11.59 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 2.35 (s, 3H).

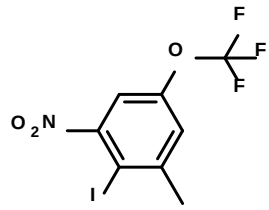
Etapa B: 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina



A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (4 g, 12.04 mmol) en MeOH (80 ml) se añadió carbonato potásico (6.66 g, 48.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante 36 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua y se neutralizó mediante la adición de una solución 1 N de HCl. Después de dos extracciones con acetato de etilo, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (3.24 g, 100 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.16 min.; EM *m/z*: 235 $[M-H]^-$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): d = 7.83 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.33 (a, 2H), 2.25 (s, 3H)

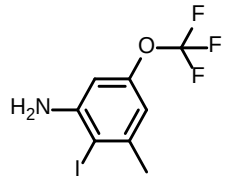
Etapa C: 2-yodo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benceno



A una solución de 2-metil-6-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (2.5 g, 10.59 mmol) en agua (10.6 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (10.61 ml, 349 mmol). La solución insoluble se enfrió a 0 ºC, después se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (1.169 g, 16.94 mmol) en agua (15 ml) para mantener la temperatura por debajo de 10 ºC. La mezcla de reacción se agitó 1 hora entre 0 ºC y 10 ºC. Una solución de yoduro potásico (5.27 g, 31.8 mmol) en agua (15 ml) se añadió gota a gota para mantener la temperatura por debajo de 10 ºC y la mezcla de reacción se agitó una hora a 5-10 ºC. Se añadió una solución saturada de tiosulfato sódico y la reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2-yodo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benceno (2.81 g, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL/EM (Método i) T_r = 2.43 min.; sin ionización

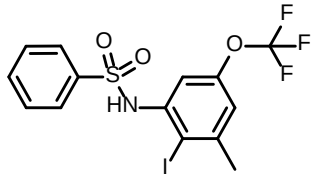
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): d = 7.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).

Etapa D: 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina



A una solución de 2-yodo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benceno (2 g, 5.76 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió hierro (0.805 g, 14.41 mmol), agua (10.42 ml) y ácido clorhídrico (0.154 ml, 5.07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina (1.36 g, 75 %) en forma de un líquido de color pardo. CL/EM (Método i) T_r = 2.38 min.; EM *m/z*: 318 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 6.56 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

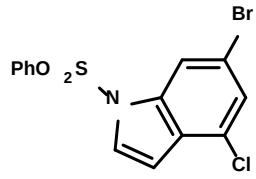
Etapa E: N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida



Usando un procedimiento similar a la Etapa B de la Preparación N.º 16, se preparó N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida (1.98 g, 100 %) a partir de 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina (1.36 g, 4.29 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.47 min.; EM *m/z*: 456 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6,

300Mhz): δ 10.02 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

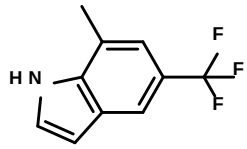
Preparación N.º 48: 6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol



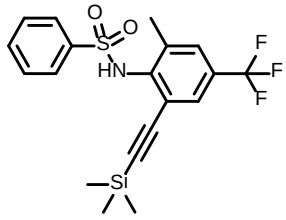
A una solución de 6-bromo-4-cloro-1H-indol (1 g, 4.34 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió hidruro sódico (0.208 g, 5.21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0.668 ml, 5.21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (1.57 g, 98 %) en forma de un sólido de color beige. CL/EM (Método i) T_r = 2.71 min.; sin ionización

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.05 (m, 4H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 6.90 (dd, *J*=3.8, 0.8 Hz, 1H)

Preparación N.º 49: 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol



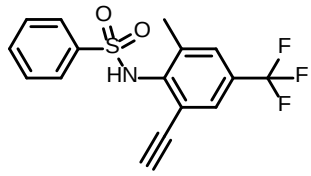
Etapa A: N-(2-metil-4-(trifluorometil)-6-((trimetilsilil)etinil)fenil)bencenosulfonamida



A una solución de N-(2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 34) (400 mg, 0.907 mmol) en THF (4.5 ml) se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (31.8 mg, 0.045 mmol), yoduro de cobre (I) (17.27 mg, 0.091 mmol), trimetilsililacetileno (351 µl, 2.54 mmol) y trietilamina (4.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC en microondas durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró, se aclaró con EtOAc y el filtrado se evaporó para dar N-(2-metil-4-(trifluorometil)-6-((trimetilsilil)etinil)fenil)bencenosulfonamida (495 mg, 100 %) en forma de un sólido de color pardo. CL/EM (Método i) T_r = 2.76 min.; EM *m/z*: 412 $[M+H]^+$

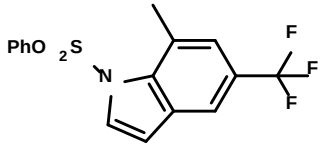
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 9.65 (a, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 0.15 (m, 9H).

Etapa B: N-(2-etinil-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida



A una solución de N-(2-metil-4-(trifluorometil)-6-((trimetilsilil)etinil)fenil)bencenosulfonamida (373 mg, 0.906 mmol) en THF (3.2 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4.08 ml, 4.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico y se diluyó con agua. Después, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar N-(2-etinil-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (413 mg, 100 %). El compuesto se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 2.28 min.; EM *m/z*: 338 $[M-H]^-$

Etapa C: 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-indol

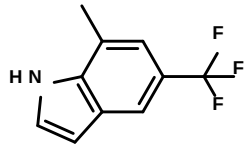


A una solución de N-(2-etinil-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (308mg, 0.908 mmol) en dicloroetano (4.5 ml) se añadió acetato de cobre (II) (165 mg, 0.908 mmol) y la reacción se calentó a 150 ºC en microondas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-15 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 7-metil-1-

(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-indol (231 mg, 75 %) en forma de un aceite de color rosa. CL/EM (Método i) T_r = 2.59 min.; EM *m/z*: 340 $[M+H]^+$

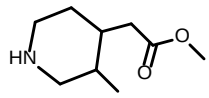
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.06 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.05 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

Etapa D: 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol

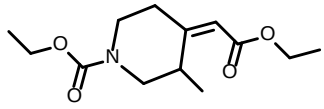


A una solución de 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-indol (230 mg, 0.68 mmol) en THF (8.4 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (813 µl, 0.813 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (83 mg, 61 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.20 min.; EM *m/z*: 198 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.52 (a, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H).

Preparación N.º 50: clorhidrato de 2-(3-metilpiperidin-4-il)acetato de metilo

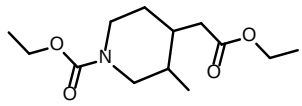


Etapa A: 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (E)-etilo



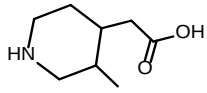
A una suspensión de hidruro sódico (0.972 g, 24.30 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió fosfonoacetato de trietilo (4.52 ml, 22.68 mmol) en solución en 1,2-dimetoxietano (30.0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos y 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 10 ºC y se añadió gota a gota 3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de etilo (3 g, 16.20 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30.0 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (E)-etilo (3.6 g, 87 %) en forma de un líquido amarillo pálido. CL/EM (Método i) T_r = 2.05 min.; EM *m/z*: 256 $[M+H]^+$

Etapa B: 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo



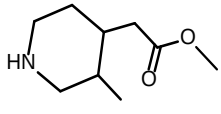
A una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (E)-etilo (3.60 g, 14.10 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió paladio sobre carbono (0.36 g, 3.38 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo (3.6 g, 100 %).

Etapa C: clorhidrato del ácido 2-(3-metilpiperidin-4-il)acético



Una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo (200 mg, 0.777 mmol) en ácido clorhídrico (1 ml, 3.29 mmol) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se liofilizó para dar clorhidrato del ácido 2-(3-metilpiperidin-4-il)acético (151 mg, 100 %).

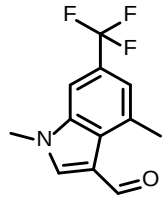
Etapa D: clorhidrato de 2-(3-metilpiperidin-4-il)acetato de metilo



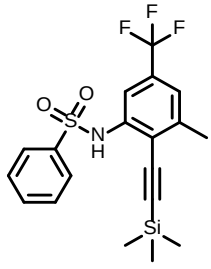
A una solución de clorhidrato del ácido 2-(3-metilpiperidin-4-il)acético (151 mg, 0.780 mmol en MeOH (2 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió cloruro de tionilo (0.566 ml, 7.80 mmol) y la mezcla de

reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar clorhidrato de 2-(3-metilpiperidin-4-il)acetato de metilo (151 mg, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo. (70 % de *cis*, 30 % de *trans*).

Preparación N.º 51: 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído



Etapa A: N-(3-metil-5-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)bencenosulfonamida

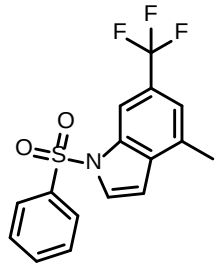


A una solución de N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (5 g, 11.33 mmol) en THF (40 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.398 g, 0.567 mmol), yoduro cuproso (0.216 g, 1.133 mmol), trimetilsililacetileno (3.12 g, 31.7 mmol) y trietilamina (40.0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 65 ºC en microondas durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar N-(3-metil-5-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)bencenosulfonamida (4.5 g, 85 %) en forma

de una resina de color naranja. El producto se usa en bruto en la siguiente etapa.

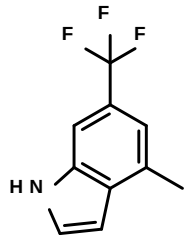
CL/EM (Método j) T_r = 2.85 min.; EM *m/z*: 412 $[M+H]^+$

Etapa B: 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-indol



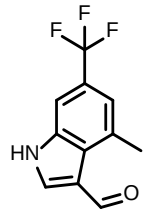
A una solución de N-(3-metil-5-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)bencenosulfonamida (4.5 g, 10.94 mmol) en THF (40 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (12.87 g, 49.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico y se diluyó con agua. Esta se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-indol (3.5g, 84 %) en forma de un sólido de color pardo. CL/EM (Método i) T_r = 2.58 min.; EM *m/z*: 338 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d, 300Mhz): δ 8.12 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.70 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.74 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H)

Etapa C: 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol



A una solución de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-indol (3.1 g, 9.14 mmol) en THF (10 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (10.96 ml, 10.96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 1.5 horas. Se añadió más cantidad de fluoruro de tetrabutilamonio (0.6 equiv.) y la agitación se continuó durante 3 horas. Se añadió más cantidad de fluoruro de tetrabutilamonio (0.9 equiv.) y la agitación se continuó durante 18 horas. Se añadió más cantidad de fluoruro de tetrabutilamonio (0.9 equiv.) y la agitación se continuó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol (1.18 g, 62 %) en forma de un aceite de color pardo pálido. CL/EM (Método i) T_r = 2.24 min.; EM *m/z*: 198 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d, 300Mhz): δ 8.30 (a, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (t, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.62 (td, *J*=2.9, 1.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H)

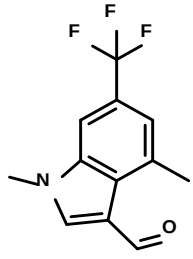
Etapa D: 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído



A una solución de N,N-dimetilformamida (1.431 ml, 18.48 mmol) en DCM (15 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió cloruro de oxalilo (1.617 ml, 18.48 mmol) diluido en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota a una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol (920 mg, 4.62 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución 5 N de NaOH hasta pH 10. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído (1 g, 78 %) en forma de un sólido de color pardo. El compuesto se usa en bruto en la siguiente etapa.

CL/EM (Método i) T_r = 1.96 min.; EM *m/z*: 228 $[M+H]^+$

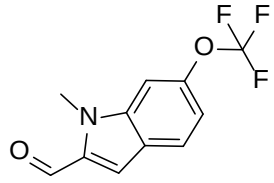
Etapa E: 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído



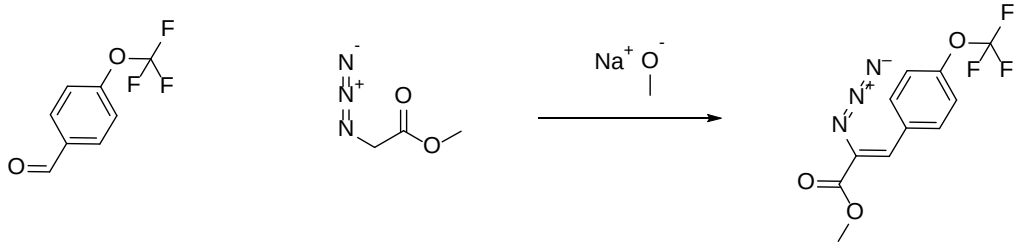
A una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído (1.09 g, 4.80 mmol) en DMF (60 ml), se añadió hidruro

sódico (0.192 g, 4.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yodometano (0.300 ml, 4.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se concentró a sequedad para dar 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído (815 mg, 70 %) en forma de un sólido de color rosa. CL/EM (Método i) T_r = 2.09 min.; EM *m/z*: 242 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 9.98 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)

Preparación N.º 52: 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbaldehído



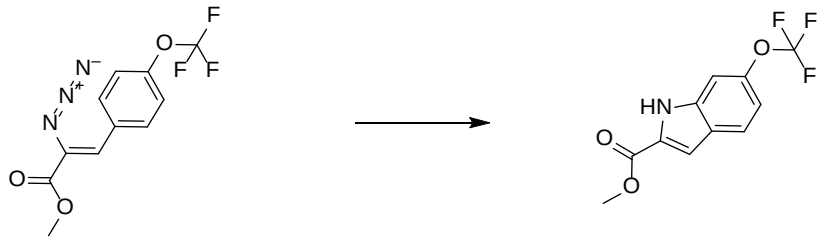
Etapa A: (Z)-2-azido-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilato de metilo



En un matraz de fondo redondo equipado con agitación mecánica, metóxido sódico al 25 % en MeOH (107 ml, 480 mmol) se añadió MeOH (MeOH) (80 ml) para dar una solución incolora y se enfrió a aprox. -20 ºC. Se añadieron gota a gota una mezcla de 4-

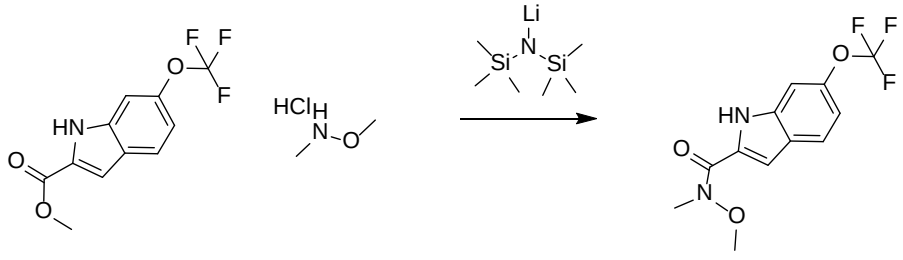
(trifluorometoxi)benzaldehído (38.8 g, 204 mmol) y 2-azidoacetato de metilo (55.22 g, 480 mmol) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura a aprox. -20 ºC. Después de completarse la adición, la reacción se volvió un aceite espeso de color amarillo. Se calentó a 0-5 ºC. Después de 1h, la mezcla se vertió en una mezcla de HCl acuoso 2 M (400 ml)/MTBE (400 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sobre salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. Esto dio 80.43 g de un material en bruto en forma de un aceite de color naranja. El material en bruto se sometió a cromatografía en el sistema Intelliflash 280 usando una columna de Gel de Sílice Silicycle SiliaSep de 330 g usando el siguiente gradiente: A: Heptano; B: 10 % de EtOAc en heptano; de 0 % de B a 100 % de B durante 30 min. Las fracciones de producto combinadas se concentraron al vacío para dar 37.85 g (rendimiento del 65 %) de (Z)-2-azido-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilato de metilo. ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

Etapa B: 6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxilato de metilo



En un matraz de fondo redondo, se calentó Xileno a 140 ºC (500 ml) que se había secado durante el fin de semana sobre tamices moleculares y después se purgó con nitrógeno durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 2-azido-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilato de (Z)-metilo (37.85 g, 132 mmol) en Xileno (75 ml) a la solución durante 45 minutos. La CL/EM del material después de completarse la adición muestra un consumo completo del material de partida. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío, se trituró con heptanos (100 ml) durante el fin de semana. Se filtró, lavando con heptano. Se secó al vacío. Esto dio 25.08 g (rendimiento del 73 %) de 6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido cristalino. ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 12.15 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (ddt, J = 8.7, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H); CL/EM (Método i) T_r = 1.59 min.; EM *m/z*: 258.17 $(M-H)^-$.

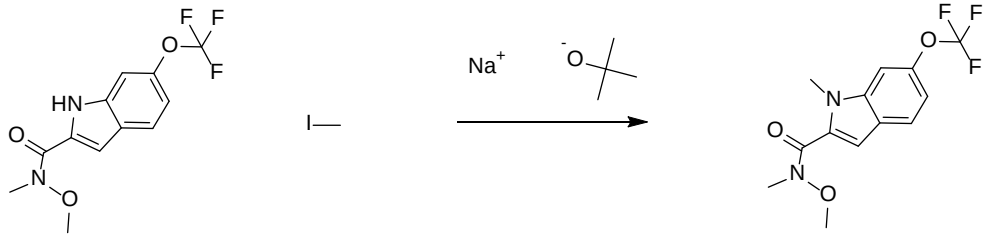
Etapa C: N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxamida



En un matraz de fondo redondo, se añadió 6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxilato de metilo (25.08 g, 97 mmol) en THF (150 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadió clorhidrato de

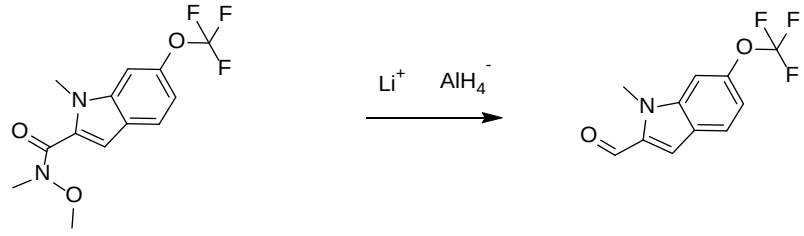
N,O-dimetilhidroxilamina (10.38 g, 106 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 ºC. Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio 1.0 M en THF (300 ml, 300 mmol), manteniendo la temperatura < 5 ºC. La CL/EM 10 minutos después de completarse la adición indicó que estaba casi completa. Se añadió HCl acuoso 2 N (275 ml), manteniendo la temperatura < 25 ºC. La capa ac. se extrajo con MTBE (275 ml) y la orgánica se lavó con salmuera (75 ml). Se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se suspendió en heptano (100 ml) durante 20 minutos, después se filtró, lavando con heptano mínimo. El sólido de color amarillo se secó al vacío para dar 25.57 g (rendimiento del 92 %) de N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxamida que se recogió directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 11.77 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (ddt, J = 8.8, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); CL/EM (Método i) T_r = 1.48 min.; EM *m/z*: 289.26 $(M+H)^+$; EM *m/z*: 287.17 $(M-H)^-$.

Etapa D: N-metoxi-N,1-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxamida



En un matraz de fondo redondo, se añadió N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxamida (25.57 g, 89 mmol) en dimetilformamida (DMF) (250 ml) para dar una solución de color amarillo. Se enfrió a 0 ºC y se añadió terc-butóxido sódico (8.95 g, 93 mmol), manteniendo la temperatura < 5 ºC. La solución se agitó 30 minutos a 0 ºC, después se añadió gota a gota una solución 2.0 M de yodometano en MTBE (46.6 ml, 93 mmol), manteniendo la temperatura < 5 ºC. Se agitó a ~0 ºC. Después de 2 horas, casi todo el material de partida se había consumido. Se añadieron MTBE (600 ml) y ácido clorhídrico 2 N (250 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (200 ml) y después las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró *al vacío*. El material en bruto se sometió a cromatografía en el sistema Intelliflash 280 usando una columna de Gel de Sílice Silicycle SiliaSep de 220 g usando el siguiente gradiente: A: Heptano; B: EtOAc; 20 % de B a 100 % de B durante 30 min. para dar 21.67 g (rendimiento del 80 %) de N-metoxi-N,1-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxamida. ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 7.75 (dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.61 (tt, J = 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (ddq, J = 8.6, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.33 (s, 3H); CL/EM (Método i) T_r = 1.57 min.; EM *m/z*: 303.14$(M+H)^+$.

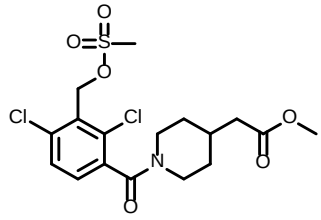
Etapa E: 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbaldehído



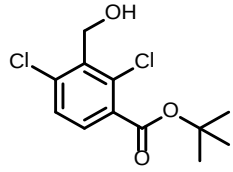
En un matraz de fondo redondo, se añadió N-metoxi-N,1-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxamida (21.67 g, 71.7 mmol) en THF (200 ml) para dar una solución de color amarillo. La solución se enfrió a -78 ºC, y se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio 2.0 M en THF (50.2 ml, 100 mmol), manteniendo la temperatura <- 65 ºC. Después de que se completara la adición, la CL/EM indicó el consumo completo del material de partida. Se añadió en porciones decahidrato de sulfato sódico (23.10 g, 71.7 mmol), manteniendo la temperatura < -60 ºC, seguido de MTBE (300 ml). La solución se calentó a temperatura ambiente. A aproximadamente -10 ºC se formó un precipitado. Se añadió más cantidad de MTBE hasta que se agitó libremente. Se filtró a través de una capa de Celite® 545, lavando con MTBE (2 x 120 ml). El disolvente se retiró *al vacío,* siguiendo con heptano (2 x 120 ml), dando 14.29 g de una mezcla de aceite de color amarillo. El material en bruto se sometió a cromatografía en el sistema Intelliflash 280 usando una columna de gel de sílice Grace de 220 g usando el siguiente gradiente: A: Heptano; B: EtOAc; de 0 % de B a 60 % de B durante 30 min, dando 11.21 g (rendimiento del 64 %) de 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbaldehído. ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 9.93 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.68 (dp, *J*

= 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.14 (ddq, *J* = 8.7, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H). CL/EM (Método i) T_r = 1.62 min.; EM *m/z*: 244.19 $(M+H)^+$.

Preparación N.º 53: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo

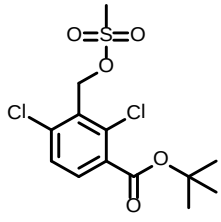


Etapa A: 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoato de *terc*-butilo



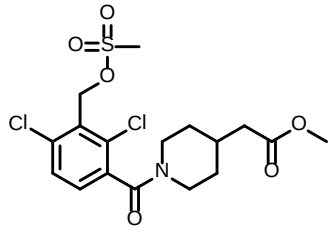
Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 8, Etapa A, se preparó 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoato de *terc*-butilo (11.8 g, 97 %) a partir de 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (13.5 g, 44 mmol) (Preparación N.º 33, Etapa B). CL/EM (Método i) : T_r = 2.02 min; EM *m/z*: 277 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.55 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

Etapa B: 2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoato de *terc*-butilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-(hidroximetil)benzoato de *terc*-butilo (11.9 g, 42.9 mmol) en DCM (472 ml) y enfriada a -10 ºC se añadió trietilamina (8.98 ml, 64.4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (5.33 ml, 68.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 ºC durante 1 hora, después se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (15.04 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.25 min; EM *m/z*: 355 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.76 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H) 3.32 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

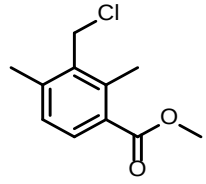
Etapa C: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



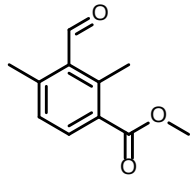
A una solución de ácido 2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoico (7.56 g, 25.3 mmol) en DCM (145 ml) y enfriada a 0 ºC se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4.84 g, 25.3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (3.42 g, 25.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 ºC, después se añadieron clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (4.89 g, 25.3 mmol) y

trietilamina (3.52 ml, 25.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 50 minutos y se diluyó con agua y DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-5 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (6.74 g, 61 %). CL/EM (Método i) : T_r = 1.80 min; EM *m/z*: 438 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.66 y 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53 y 7.45 (m, 1H), 5.46 y 5.45 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (ancho, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

Preparación N.º 54: 3-(clorometil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo



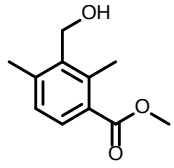
Etapa A: 3-formil-2,4-dimetilbenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 1, Etapa A, se preparó 3-formil-2,4-dimetilbenzoato de metilo (7 g, 93 %) a partir de ácido 3-formil-2,4-dimetilbenzoico (7 g, 39.3 mmol) (preparación n.º 4, Etapa B). CL/EM (Método h) : T_r = 2.15 min; ^{1}H

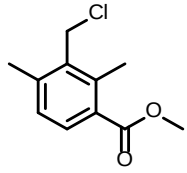
RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 10.55 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

Etapa B: 3-(hidroximetil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo



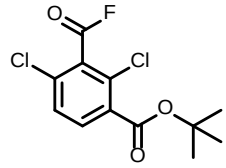
Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 8, Etapa A, se preparó 3-(hidroximetil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (6.08 g, 86 %) a partir de 3-formil-2,4-dimetilbenzoato de metilo (7 g, 36.4 mmol). CL/EM (Método h) : T_r = 1.65 min; EM *m/z*: 195 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.52 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.83 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=5.4 Hz , 2H), 3.80 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Etapa C: 3-(clorometil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo



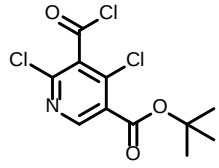
Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 11, Etapa C, se preparó 3-(clorometil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (2.6 g, 88 %) a partir de 3-(hidroximetil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (2.5 g, 12.87 mmol). CL/EM (Método h) : T_r = 2.66 min; EM *m/z*: 213 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.60 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Preparación N.º 55: 2,4-dicloro-3-(fluorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo

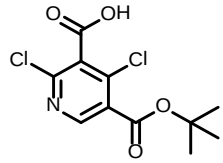


A una solución de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-diclorobenzoico (0.95 g, 3.26 mmol) (Preparación N.º 44, Etapa A) en DCM (32.6 ml) se añadieron diisopropiletilamina (2.26 ml, 13.05 mmol), seguido gota a gota de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (2.65 ml, 7.18 mmol). La reacción es ligeramente exotérmica, se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 2,4-dicloro-3-(fluorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo (1 g, 100 %) en forma de un aceite de color naranja. CL/EM (Método j) : T_r = 1.98 min; EM *m/z*: 291 $[M-H]^-$; H RMN ($CDCl_3$, 300Mhz): δ 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H).

Preparación N.º 56: 4,6-dicloro-5-(clorocarbonil)nicotinato de *terc*-butilo

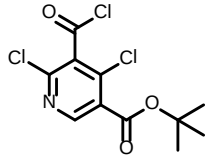


Etapa A: ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-2,4-dicloronicotínico



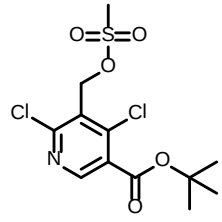
Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 44, Etapa A, se preparó ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-2,4-dicloronicotínico (1.96 g, 43 %) a partir de 4,6-dicloronicotinato de *terc*-butilo (3.85 g, 15.5 mmol) (Ejemplo DO, Etapa 11). CL/EM (Método i) : T_r = 1.31 min; EM *m/z*: 292 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.78 (s, 1H), 1.56 (s, 9H).

Etapa 2: 4,6-dicloro-5-(clorocarbonil)nicotinato de *terc*-butilo

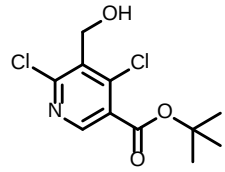


Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 44, Etapa B, se preparó 4,6-dicloro-5-(clorocarbonil)nicotinato de *terc*-butilo (2 g, 100 %) a partir de ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-2,4-dicloronicotínico (1.96 g, 6.71 mmol). El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación N.º 57: 4,6-dicloro-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)nicotinato de *terc*-butilo

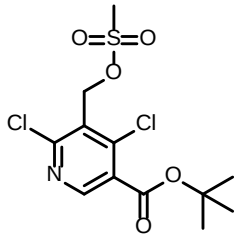


Etapa A: 4,6-dicloro-5-(hidroximetil)nicotinato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 8, Etapa A, se preparó 4,6-dicloro-5-(hidroximetil)nicotinato de *terc*-butilo (503 mg, 97 %) a partir de 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de *terc*-butilo (500 mg, 1.8 mmol) (Ejemplo DO, Etapa 12). CL/EM (Método i) : T_r = 1.83 min; EM *m/z*: 278 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-*d6*, 300Mhz): δ 8.63 (s, 1H), 5.45 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H).

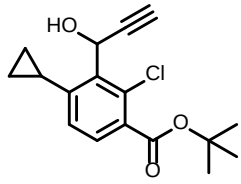
Etapa B: 4,6-dicloro-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)nicotinato de terc-butilo



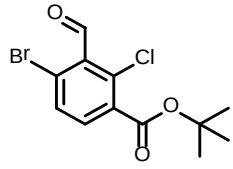
Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 11, Etapa C, se prepararon 4,6-dicloro-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)nicotinato de *terc*-butilo y 4,6-dicloro-5-(clorometil)nicotinato de *terc*-butilo (160 mg) a partir de 4,6-dicloro-5-(hidroximetil)nicotinato de *terc*-butilo (130 mg, 0.47 mmol). El residuo se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método j) : T_r

= 1.37 min; EM *m/z*: 356 $[M+H]^+$; ^1H RMN ($CDCl_3$, 300Mhz): δ 8.73 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 161 (s, 9H).

Preparación N.º 58: 2-cloro-4-ciclopropil-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de *terc*-butilo

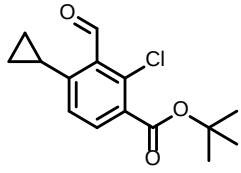


Etapa A: 4-bromo-2-cloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 33, Etapa B, se preparó 4-bromo-2-cloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (2.66 g, 32 %) a partir de 4-bromo-2-clorobenzoato de *terc*-butilo (5 g, 17.15 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.38 min; EM *m/z*: 319 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.23 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

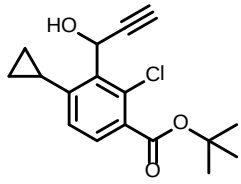
Etapa B: 2-cloro-4-ciclopropil-3-formilbenzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 66, se preparó 2-cloro-4-ciclopropil-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (1.18 g, 88 %) a partir de 4-ciclopropil-2-clorobenzoato de *terc*-butilo (2 g,

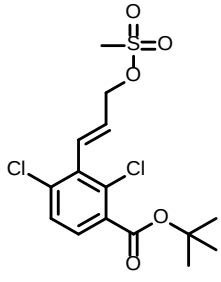
4.17 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.49 min; EM *m/z*: 281 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.56 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.53 (m, 9H), 1.03 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

Etapa C: 2-cloro-4-ciclopropil-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de *terc*-butilo

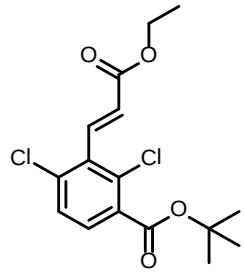


Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 1, Etapa D, se preparó 2-cloro-4-ciclopropil-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de *terc*-butilo (1.11 g, 86 %) a partir de 2-cloro-4-ciclopropil-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (1.18 g, 4.2 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.28 min; EM *m/z*: 365 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.49 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.03 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.70 (m, 1H).

Preparación N.º 59: 2,4-dicloro-3-(3-((metilsulfonil)oxi)prop-1-en-1-il)benzoato de (*E*)-*terc*-butilo



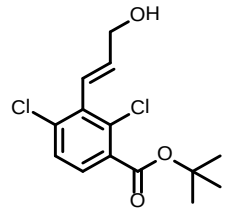
Etapa A: 2,4-dicloro-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato de (*E*)-*terc*-butilo



A una suspensión de hidruro sódico (0.407 g, 10.18 mmol) en THF (6.2 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (2.03 ml, 10.18 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta que fue homogénea. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota una solución de 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (2.8 g, 10.18 mmol) (Preparación N.º 33, Etapa B) en THF (16 ml) a la mezcla de reacción, apareció una goma de color pardo y fue difícil de agitar. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se inactivó gota a gota con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa obtenida se extrajo tres veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en DCM) para dar 2,4-dicloro-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato de (*E*)-*terc*-butilo (2.6 g, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.68 min; EM *m/z*: 345 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6,

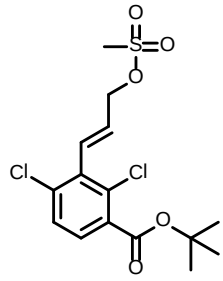
300Mhz): δ 7.66 (s, 2H), 7.62 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 4.24 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Etapa B: 2,4-dicloro-3-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)benzoato de (*E*)-*terc*-butilo



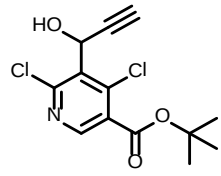
A una solución de 2,4-dicloro-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato de (*E*)-*terc*-butilo (2.59 g, 7.50 mmol) en THF (68 ml) y enfriada a -78 ºC se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (24.38 ml, 29.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 ºC. Se añadió lentamente EtOAc, seguido de 68 ml de una solución al 30 % de tartrato de potasio y sodio. La mezcla se agitó hasta que hubo dos capas. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 7-60 % de EtOAc en DCM) para dar 2,4-dicloro-3-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)benzoato de (*E*)-*terc*-butilo (2.19 g, 96 %). CL/EM (Método i) : T_r = 2.19 min; EM *m/z*: 303 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 7.56 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J*=15, 3.3 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J*=15, 4.3 Hz, 1H), 5.08 (t, *J*=5.6Hz,1H), 4.19 (m, 2H), 1.54 (s, 9H).

Etapa C: 2,4-dicloro-3-(3-((metilsulfonil)oxi)prop-1-en-1-il)benzoato de (*E*)-*terc*-butilo



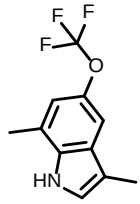
Usando un procedimiento similar a la Preparación 53, Etapa B, se preparó 2,4-dicloro-3-(3-((metilsulfonil)oxi)prop-1-en-1-il)benzoato de (*E*)-*terc*-butilo (2.95 g, 86 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)benzoato de (*E*)-*terc*-butilo (2.18 g, 7.19 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.39 min; EM *m/z*: 381 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.60 (m, 2H), 6.77 (d, *J*=15 Hz, 1H), 6.26 (dt, *J*=15, 5.9 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J*=5.9, 1.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

Preparación N.º 60: 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato de *terc*-butilo

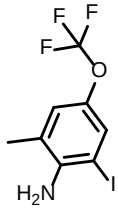


Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 1, Etapa D, se preparó 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato de *terc*-butilo (5.8 g, 79 %) a partir de 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de *terc*-butilo (6.75 g, 24.45 mmol) (Ejemplo DO, Etapa 12). CL/EM (Método i) : T_r = 2.00 min; EM *m/z*: 302 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.65 (s, 1H), 6.43 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J*=4.8, 2.5 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H).

Preparación N.º 61: 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol

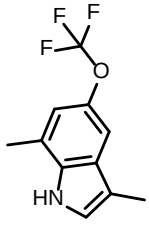


Etapa A: 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 34, Etapa A, se preparó 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (5.25 g, 79 %) a partir de 2-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (4 g, 20.9 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.32 min; EM *m/z*: 318 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.43 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

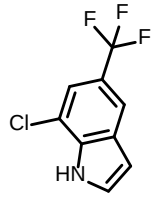
Etapa B: 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol



A una solución de 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (500 mg, 1.57 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml) se añadieron acetato de paladio (II) (35.4 mg, 0.16 mmol), cloruro de litio (66.9 mg, 1.58 mmol), trifenilfosfina (41.4 mg, 0.16 mmol), acetato sódico (259 mg, 3.15 mmol) y 1-(trimetilsilil)-1-propina (0.470 ml, 3.15 mmol) y la

mezcla de reacción se calentó a 140 ºC durante 1 hora en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (8 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0.718 ml, 2.481 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-60 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (285 mg, 79 %) en forma de un líquido de color pardo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.34 min; EM *m/z*: 230 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.00 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

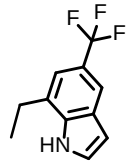
Preparación N.º 62: 7-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol



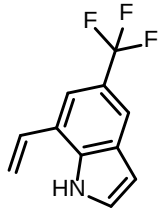
A una solución de 2-cloro-6-yodo-4-(trifluorometil)anilina (3.2g, 9.95 mmol) en DMF (64 ml) se añadió trimetilsililacetileno (1.075 g, 10.95 mmol), acetato de paladio (II) (0.335 g, 1.493 mmol) y carbonato sódico (3.17 g, 29.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC en un microondas durante 20 minutos. El residuo se suspendió en salmuera y se extrajo dos veces con DMC. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-5 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 7-cloro-5-(trifluorometil)-2-(trimetilsilil)-1*H*-indol (1g, 20 %). El residuo se disolvió en THF (11 ml), fluoruro de tetrabutilamonio (3.65 ml, 3.65 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 7-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (470 mg, 46 %). CL/EM (Método i) : T_r = 2.23 min; EM *m/z*: 218 $[M-H]^-$; ^1H RMN ($CDCl_3$, 300Mhz): δ 8.54 (ancho, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.70 (m, 1H).

Preparación N.º 63: 7-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol



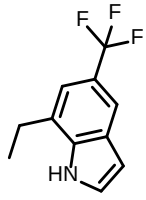
Etapa A: 5-(trifluorometil)-7-vinil-1*H*-indol



A una solución de 7-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (115 mg, 0.52 mmol) (Preparación N.º 62) en 1,4-dioxano (3.4 ml) se

añadieron fluoruro de cesio (159 mg, 1.05 mmol) y bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) (53.5 mg, 0.10 mmol) y tributil(vinil)estaño (830 mg, 2.62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-5 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 5-(trifluorometil)-7-vinil-1*H*-indol (110 mg, 81 %) en forma de un aceite de color pardo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.23 min; EM *m/z*: 212 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300Mhz): δ 8.56 (ancho, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.00 (dd, *J*=17.7, 11.2 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.87 (d, *J*=17.7 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=11.2 Hz, 1H).

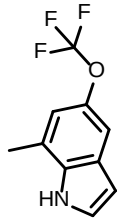
Etapa B: 7-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol



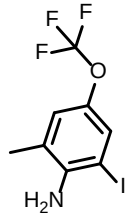
A una solución de 5-(trifluorometil)-7-vinil-1*H*-indol (110 mg, 0.52 mmol) en EtOH (2 ml) en una atmósfera de argón se añadió paladio sobre carbono (11.09 mg, 10.42 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a presión atmosférica de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-1 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 7-etil-5-(trifluorometil)-

1*H*-indol (30 mg, 18 %) en forma de una resina de color beige. CL/EM (Método i) : T_r = 2.22 min; EM *m/z*: 214 $[M+H]^+$

Preparación N.º 64: 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol

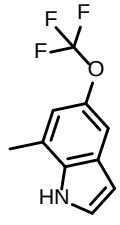


Etapa A: 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 34, Etapa A, se preparó 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (6.8 g, 82 %) a partir de 2-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (5 g, 26.2 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.33 min; EM *m/z*: 318 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.43 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

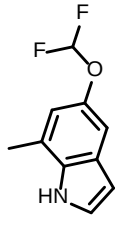
Etapa B: 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol



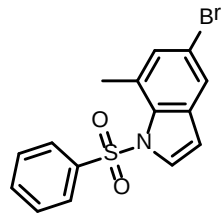
A una solución de 2-yodo-6-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (3.3 g, 10.41 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida, (24 ml) se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.14 g, 0.21 mmol), yoduro de cobre (I) (0.099 g,

0.520 mmol), etiniltrimetilsilano (1.584 ml, 11.45 mmol) y dietilamina (2.392 ml, 22.90 mmol**)**. La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC en irradiación de microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (30 ml) y se añadieron carbonato de calcio (1.045 g, 10.44 mmol) y yoduro de cobre (I) (1.988 g, 10.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 20 minutos a 150 ºC en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (1 g, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (Método j) : T_r = 1.49 min; EM *m/z*: 216 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.34 (s, 1H), 7.46 (t, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

Preparación N.º 65: 5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol

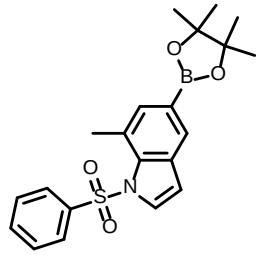


Etapa A: 5-bromo-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 48, se preparó 5-bromo-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1.6 g, 63 %) a partir de 5-bromo-7-metil-1*H*-indol (1 g, 4.76 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.58 min; EM *m/z*: 350 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300Mhz): δ = 7.79 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.40-7.69 (m, 6H), 7.14 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

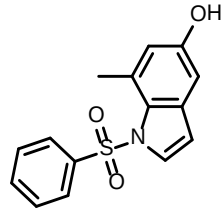
Etapa B: 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol



A una solución de 5-bromo-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1.6 g, 4.57 mmol) en THF (55 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (2.32 g, 9.14 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.83 g, 1.14 mmol) y acetato potásico (1.12 g, 11.42 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 80 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de

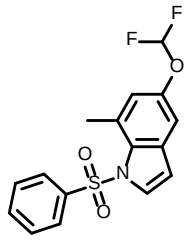
magnesio y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (1.45 g, 74 %) en forma de una resina de color amarillo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.73 min; EM *m/z*: 398 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 7.88 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.94 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).

Etapa C: 7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-ol



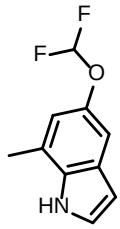
A una solución de 7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (1.6 g, 4.6 mmol) en THF (40 ml) y enfriada a 5 ºC se añadieron peróxido de hidrógeno (0.59 g, 8.68 mmol) e hidróxido sódico (0.27 g, 6.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 7 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad para dar 7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-ol (1.1 g, 73 %) en forma de una resina de color pardo. CL/EM (Método i) : T_r = 1.96 min; EM *m/z*: 288 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 9.27 (s, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).

Etapa D: 5-(difluorometoxi)-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



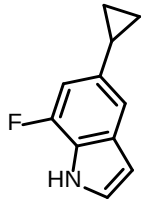
A una solución de 7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-5-ol (1g, 3.48 mmol) en ACN (11 ml) y agua (11 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió hidróxido potásico (3.91 g, 69.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 minutos. Se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (1.67 g, 6.26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 5 minutos antes de dejarse calentar a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se acidificó con HCl (1 N) hasta pH = 1. Después, se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 5-(difluorometoxi)-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (550 mg, 43 %) en forma de una resina de color amarillo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.42 min; EM *m/z*: 338 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.93 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=74 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=2.3 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).

Etapa E: 5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 51, Etapa C, se preparó 5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol (280 mg, 73 %) a partir de 5-(difluorometoxi)-7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (550 mg, 1.63 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 1.98 min; EM *m/z*: 198 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.19 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (t, *J*=74 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

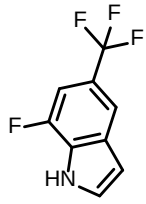
Preparación N.º 66: 5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol (10467249-0995



Se mezclaron 5-bromo-7-fluoroindol (1 g, 4.67 mmol), ácido ciclopropilborónico (0.602 g, 7.01 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.308 g, 0.420 mmol) y carbonato de cesio (4.57 g, 14.02 mmol) y se añadieron 1,4-dioxano (12.6 ml) y agua (1.3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC en irradiación de microondas durante 30 minutos. Se añadieron ácido ciclopropilborónico (0.201 g, 2.336 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.154 g, 0.210 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC en irradiación de

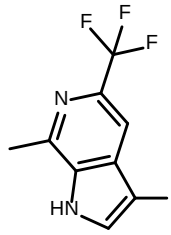
microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol (1.19 g, 73 %) en forma de un líquido amarillo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.12 min; EM *m/z*: 174 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.39 (ancho, 1H), 7.33 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.63 (d, *J*=12.9, 1H), 6.39 (t, *J*=3.0 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

Preparación N.º 67: 7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol

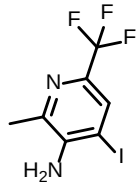


Usando un procedimiento similar a la Preparación 64, Etapa B, se preparó 7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (230 mg, 22 %) a partir de 2-fluoro-6-yodo-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 3.61 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.12 min; EM *m/z*: 202 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=11.5, 1H), 6.71 (t, *J*=3.1 Hz, 1H).

Preparación N.º 68: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina

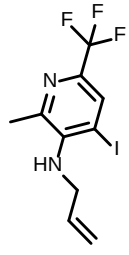


Etapa A: 4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 34, Etapa A, se preparó 4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3.4 g, 37 %) a partir de 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (4.9 g, 27.8 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 1.92 min; EM *m/z*: 303 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300Mhz): δ 7.79 (s, 1H), 4.43 (ancho, 2H), 2.53 (s, 3H).

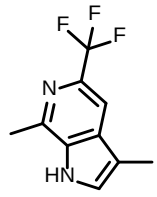
Etapa B: *N*-alil-4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 43, Etapa A, se preparó *N*-alil-4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3.7 g, 87 %) a partir de 4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3.4 g, 11.26 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.35 min; EM *m/z*: 343 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300Mhz): δ

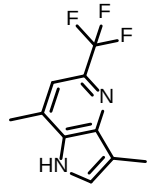
7.85 (s, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.34 (d, *J*=17 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=9 Hz, 1H), 3.83 (ancho, 3H), 2.62 (s, 3H).

Etapa C: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina

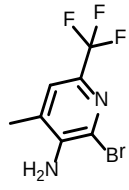


Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 43, Etapa B, se preparó 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (2 g, 85 %) a partir de *N*-alil-4-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3.7 g, 10.82 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 1.81 min; EM *m/z*: 215 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 11.78 (ancho, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.30 ppm (s, 3H)

Preparación N.º 69: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina

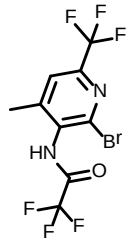


Etapa A: 2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina



A una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3.4 g, 19.30 mmol) en dimetilsulfóxido (83 ml) y agua (4.5 ml) se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (8.59 g, 48.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el sólido formado se filtró. El filtrado se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Los dos residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10-30 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (4.3 g, 85 %). CL/EM (Método i) : T_r = 1.86 min; EM *m/z*: 255 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.52 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

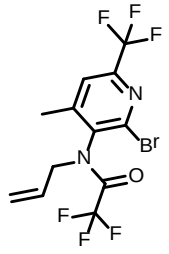
Etapa B: *N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



A una solución de 2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (522 mg, 2.05 mmol) en DCM (6 ml) se añadió lentamente piridina (0.33 ml, 4.09 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0.572 ml, 4.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de

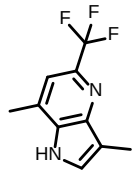
magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (764 mg, 100 %) en forma de un sólido de color beige. CL/EM (Método i) : T_r = 2.01 min; EM *m/z*: 351 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.80 (ancho, 1H), 8.09 (s, 1H), 2.37 (s, 3H).

Etapa C: *N*-alil-*N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



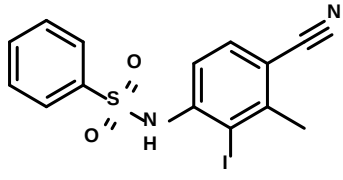
A una solución de *N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (719 mg, 2.048 mmol) en ACN (5 ml) se añadió carbonato sódico (651 mg, 6.14 mmol) y bromuro de alilo (0.71 ml, 8.19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-alil-*N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (795 mg, 99 %). CL/EM (Método i) : T_r = 2.40 min; EM *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.15 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.32 (dq, *J*=17, 1.5 Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.53 (dd, *J*=14.2, 6.3 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J*=14.2, 7.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

Etapa D: 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina

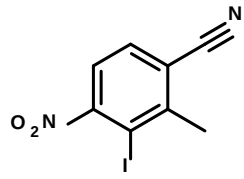


A una solución de *N*-alil-*N*-(2-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (200 mg, 0.256 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 ml) se añadió acetato de paladio (II) (2.296 mg, 10.23 µmol), cloruro de tetrabutilamonio (78 mg, 0.281 mmol) y trietilamina (0.078 ml, 0.563 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 1.5 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10-60 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina (29 mg, 53 %). CL/EM (Método i) : T_r = 1.86 min; EM *m/z*: 215 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.53 (ancho, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

Preparación N.º 70: *N*-(4-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida

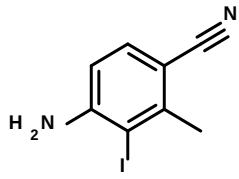


Etapa A: 3-yodo-2-metil-4-nitrobenzonitrilo



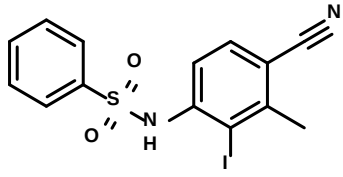
A una solución de 3-amino-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (870 mg, 4.91 mmol) en THF (2.5 ml) y enfriada a -10 ºC se añadió gota a gota dietileterato trifluoruro de boro (1.079 ml, 8.59 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos a -10 ºC. Después se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (0.986 ml, 7.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 ºC. Se añadió pentano (2 ml) a la mezcla de reacción y se formó un precipitado de color beige, se filtró y se lavó varias veces con éter dietílico. Este residuo se añadió a una mezcla de yodo (935 mg, 3.68 mmol) y yoduro potásico (1.6 g, 9.82 mmol) en acetona (6 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó hasta que cesó el desprendimiento de N_2 (15 minutos a 0 ºC después 1 hora a temperatura ambiente). Se añadió una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. Después, se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 3-yodo-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (1.3 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.06 min; EM *m/z*: 287 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$, 300Mhz): δ 8.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).

Etapa B: 4-amino-3-yodo-2-metilbenzonitrilo



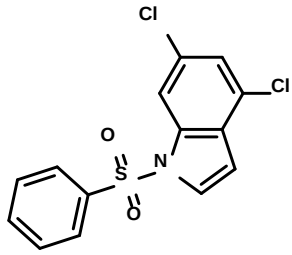
Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 18, Etapa C, se preparó 4-amino-3-yodo-2-metilbenzonitrilo (990 mg, 85 %) a partir de 3-yodo-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (1.3 g, 4.51 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 1.84 min; EM *m/z*: 259 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.39 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

Etapa C: *N*-(4-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida



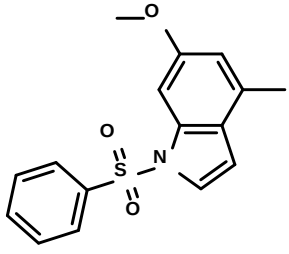
Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 16, Etapa B, se preparó *N*-(4-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (1.8 g, 97 %) a partir de 4-amino-3-yodo-2-metilbenzonitrilo (1.2 g, 4.65 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.15 min; EM *m/z*: 397 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.11 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

Preparación N.º 71: 4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



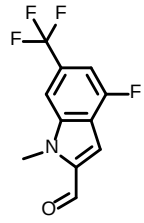
Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 48, se preparó 4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1.3 g, 74 %) a partir de 4,6-dicloro-1*H*-indol (1 g, 5.38 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.67 min; EM *m/z*: 326 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.10 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.03 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.90 (m, 1H).

Preparación N.º 72: 6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol

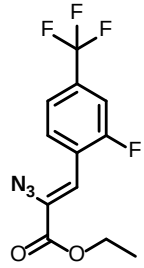


Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 48, se preparó 6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1.3 g, 81 %) a partir de 6-metoxi-4-metil-1*H*-indol (900 mg, 5.58 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.36 min; EM *m/z*: 302 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.96 (m, 2H), 7.63 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.80 (dd, *J*=3.6, 0.8 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Preparación N.º 73: 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbaldehído

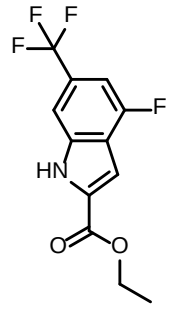


Etapa A: 2-azido-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (Z)-etilo



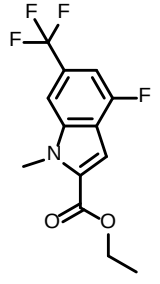
A una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (2.128 ml, 15.62 mmol) en EtOH (40 ml), mezcla de reacción enfriada a -5 ºC con un baño fresco de sal-hielo, se añadió azidoacetato de etilo (7.14 ml, 62.5 mmol) y etanolato sódico (5.31 g, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora y una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2-azido-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (Z)-etilo (1.75 g, 34 %) en forma de un líquido amarillo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.69 min; EM *m/z*: 276 $[M-N2+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.41 (dd, *J*=8.9, 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=10.7, 1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.9, 1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.35 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.33 ppm (t, *J*=7.1 Hz, 3H)

Etapa B: 4-fluoro-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo



Una solución de 2-azido-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (Z)-etilo (1.75 g, 5.77 mmol) en Xileno (5 ml) se agitó a 140 ºC durante 5 horas. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4-fluoro-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (1.2g, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.41 min; EM *m/z*: 274 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 12.74 (ancho, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.39 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.36 ppm (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

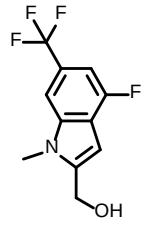
Etapa C: 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo



A una solución de 4-fluoro-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (1 g, 3.63 mmol) en ACN (35 ml) se añadió

sulfato de dimetilo (1.7 ml, 18.17 mmol) y carbonato de cesio (5.92 g, 18.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (240 mg, 23 %). CL/EM (Método i) : T_r = 2.61 min; EM *m/z*: 290 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.99 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.37 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

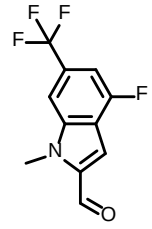
Etapa D: (4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol



A una solución de 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (232 mg, 0.802 mmol) en THF (5 ml) y enfriada a 0 ºC, se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (91 mg, 2.406 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Se añadió en porciones sal de Glauber a la mezcla de reacción y se agitó durante una noche. La sal se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo

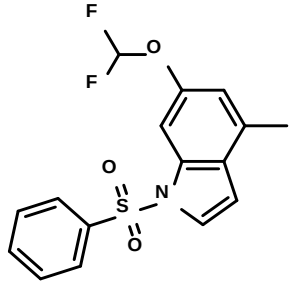
con 5-40 % de EtOAc en DCM) para dar (4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (166 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) : T_r = 2.02 min; EM *m/z*: 248 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 7.78 (s, 1H), 7.13 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.43 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.69 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

Etapa E: 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbaldehído

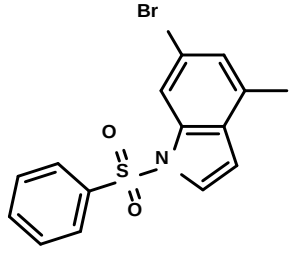


A una solución de (4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (162 mg, 0.65 mmol) en DCM (2 ml) se añadió dióxido de manganeso (342 mg, 3.93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % EtOAc en DCM) para dar 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbaldehído (117 mg, 73 %) en forma de un sólido de color beige. CL/EM (Método i) : T_r = 2.28 min; EM *m/z*: 246 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.02 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H).

Preparación N.º 74: 6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol

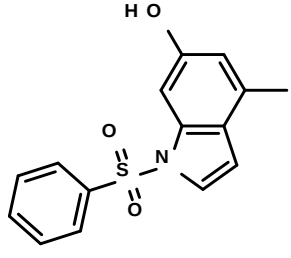


Etapa A: 6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



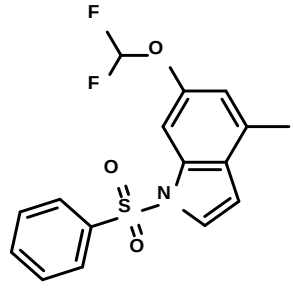
Usando un procedimiento similar al descrito en Preparación N.º 48, se preparó 6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (3.49 g, 84 %) a partir de 6-bromo-4-metil-1*H*-indol (2.5 g, 11.9 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.41 min; EM *m/z*: 350 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.99 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.85 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

Etapa B: 4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-ol



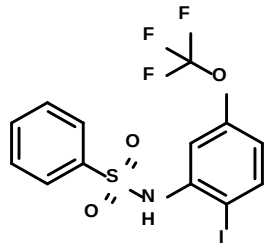
Usando un procedimiento similar al descrito en Preparación N.º 65, Etapa B y Etapa C, se preparó 4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-ol (2.35 g, 82 %) a partir de 6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (3.49 g, 9.96 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.03 min; EM *m/z*: 288 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 9.48 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.54 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.74 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 2.32 (s, 3H).

Etapa C: 6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



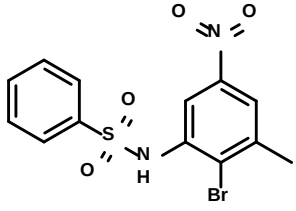
Usando un procedimiento similar a la Preparación 65, Etapa D, se preparó 6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1.73 g, 63 %) a partir de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-ol (2.35 g, 8.18 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.44 min; EM *m/z*: 338 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 7.99 (m, 2H), 7.83 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.24 (t, *J*=74.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.91 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

Preparación N.º 75: *N*-(2-yodo-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida



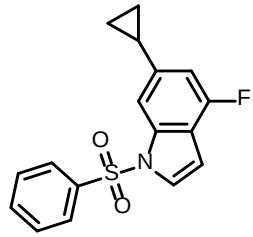
Usando un procedimiento similar al descrito en Preparación N.º 16, Etapa B, se preparó *N*-(2-yodo-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida (4.28 g, 86 %) a partir de 2-yodo-5-(trifluorometoxi)anilina (3.2 g, 10.56 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.28 min; EM *m/z*: 444 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.06 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 759 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.88 (m, 1H).

Preparación N.º 76: *N*-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)bencenosulfonamida

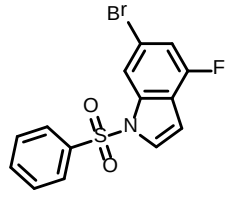


Usando un procedimiento similar al descrito en Preparación N.º 16, Etapa B, se preparó *N*-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)bencenosulfonamida (3.24 g, 38 %) a partir de 2-bromo-3-metil-5-nitroanilina (5.3 g, 22.94 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.16 min; EM *m/z*: 369 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.42 (ancho, 1H), 8.10 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).

Preparación N.º 77: 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol

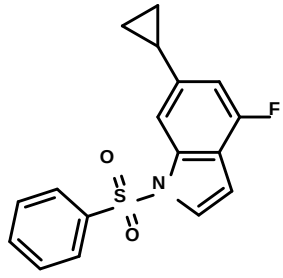


Etapa A: 6-bromo-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



Usando un procedimiento similar al descrito en Preparación N.º 48, se preparó 6-bromo-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (251 mg, 76 %) a partir de 6-bromo-4-fluoro-1*H*-indol (200 mg, 0.93 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.93 min; EM *m/z*: 354 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.06 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.96 ppm (d, *J*=3.8 Hz, 1H).

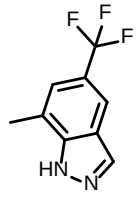
Etapa B: 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol



Usando un procedimiento similar al descrito en Preparación N.º 12, se preparó 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (100 mg, 80 %) a partir de 6-bromo-4-fluoro-1*H*-indol (140 mg, 0.39

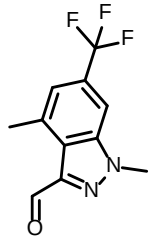
mmol). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.84 (dd, *J*=3.6, 0.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J*=11.5, 1.2 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

Preparación N.º 78: 7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol

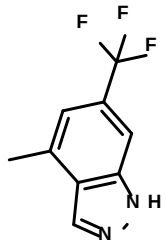


Usando un procedimiento similar al descrito en Preparación N.º 42, Etapa D, se preparó 7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (550 mg, 46 %) a partir de 2-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)benzaldehído (1 g, 4.85 mmol) (Preparación N.º 42, Etapa A). CL/EM (Método i) : T_r = 1.87 min; EM *m/z*: 201 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 13.58 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.59 (s, 3H).

Preparación N.º 79: 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído

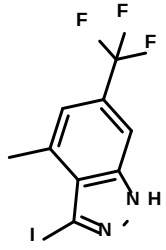


Etapa A: 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol



Usando un procedimiento similar al descrito en Preparación N.º 41, Etapa B, se preparó 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (4.91 g, 72 %) a partir de 4-bromo-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (9 g, 34 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 1.89 min; EM *m/z*: 201 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.49 (ancho, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.64 (s, 3H).

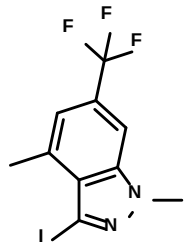
Etapa B: 3-yodo-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol



A una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (3 g, 14.99 mmol) en 1,4-dioxano (89.7 ml) se añadió 2 N de una solución de hidróxido sódico (11.24 ml, 22.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 1 hora. Después, se añadió diyodo (4.5 g, 17.99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 20 horas. Se añadió una solución al 10 % de $Na_2S_2O_3$ y la mezcla se agitó 15 min a temperatura ambiente, después se extrajo con EtOAc. Se añadió HCl 1 M en la capa acuosa y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron

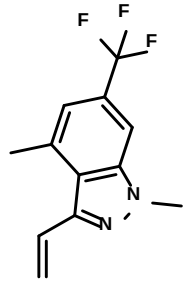
sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-15 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3-yodo-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (4.33 g, 89 %) en forma de un polvo de color blanco. CL/EM (Método i) : T_r = 2.22 min; EM *m/z*: 327 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.89 (ancho, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.85 (s, 3H).

Etapa C: 3-yodo-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol



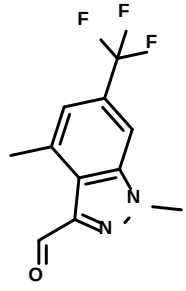
Usando un procedimiento similar al descrito en Preparación N.º 51, Etapa E, se preparó 3-yodo-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (3.5 g, 67 %) a partir de 3-yodo-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (4.3 g, 13.3 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.44 min; EM *m/z*: 341 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.06 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

Etapa D: 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-3-vinil-1*H*-indazol



A una solución de 3-yodo-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol (3.3 g, 9.70 mmol) en tolueno (105 ml) se añadió bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (681 mg, 0.970 mmol) y tributil(vinil)estaño (3.97 ml, 13.58 mmol), y la mezcla de reacción se agitó 2 horas a 90 ºC. Se añadió SiO_2 y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-3-vinil-1*H*-indazol (2.33 g, 90 %) en forma de un polvo de color blanco. CL/EM (Método i) : T_r = 2.33 min; EM *m/z*: 241 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22 (dd, *J*=17.3, 11.1 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J*=17.3, 2.1 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J*=11.1, 2.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

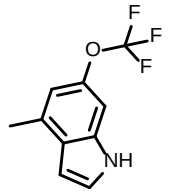
Etapa E: 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído



A una solución de 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-3-vinil-1*H*-indazol (2.3 g, 9.70 mmol) en ACN (66 ml) y agua (14.51 ml) se añadió una solución de hidrato de cloruro de rutenio (III) (9.70 ml, 0.388 mmol) en agua (9.70 ml), seguido de peryodato sódico (4.1 g, 19.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a

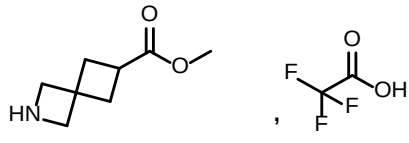
temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído (1.1 g, 47 %) en forma de un polvo de color blanco. CL/EM (Método i) : T_r = 2.15 min; EM *m/z*: 243 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.14 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

Preparación N.º 80: 4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol



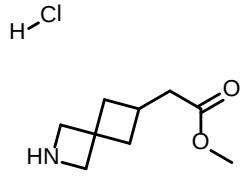
Usando un procedimiento similar al descrito en Preparación 64, Etapa B, se preparó 4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (373 mg, 57 %) a partir de 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina (1.1 g, 3.47 mmol) (Preparación N.º 47, Etapa D). CL/EM (Método i) : T_r = 2.24 min; EM *m/z*: 214 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 11.27 (ancho, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).

Preparación N.º 81: 2-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo



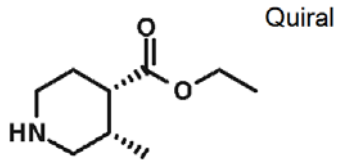
A una solución de 2-boc-2-aza-espiro[3.3]heptano-6-carboxilato de metilo (400 mg, 1.57 mmol) en DCM (6 ml) se añadió TFA (3.02 ml, 39.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (422 mg, 100 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 3.98 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.90 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.50 (m, 4H).

Preparación N.º 82: clorhidrato de 2-(2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)acetato de metilo

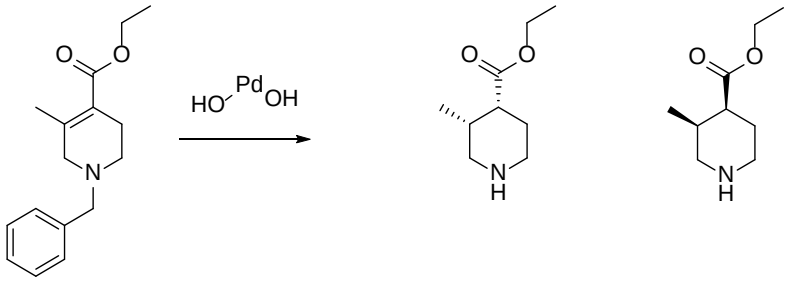


A una solución de ácido 2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)acético (309 mg, 1.21 mmol) en EtOHMeOH (2.3 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0.21 ml, 2.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 2-(2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)acetato de metilo (249 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 3.94 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 1.88 (m, 2H).

Preparación N.º 83: 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3S,4S)-etilo, Ácido clorhídrico

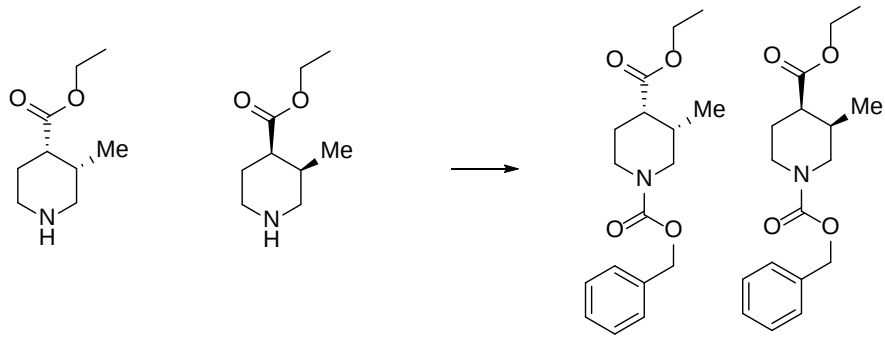


Etapa 1: 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (cis)-etilo



Un matraz se cargó con $Pd(OH)_2$ (2.71 g, 3.86 mmol) y se disolvió en EtOH (100 ml) en una atmósfera de protección de nitrógeno. Se añadió una solución de 1-bencil-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxilato de etilo (10 g, 38.6 mmol) (*Journal of Med Chem*, 2010, vol. 53, N.º 21 p. 7682 – 7698) en EtOH (50 ml) y la reacción se purgó con un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite, 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (cis)-etilo (29 g, 169 mmol, rendimiento del 97 %). CL/EM (Método i) T_r = 0.1 min.; EM m/z: 130 $(M+H)^+$.

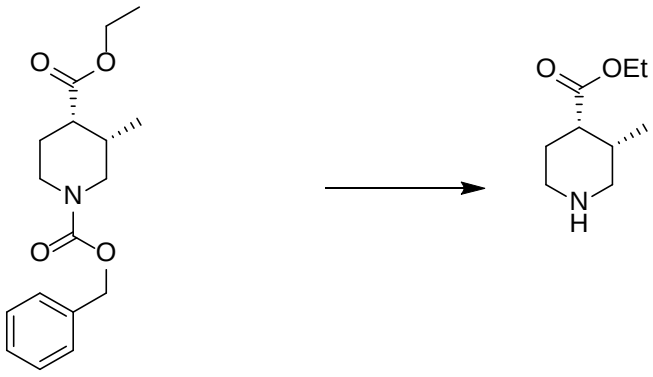
Etapa 2: 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3R,4R)-etilo, ácido clorhídrico y 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3S,4S)-etilo, ácido clorhídrico



Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5.35 ml, 30.7 mmol) a una solución de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de rac-(3R,4R)-etilo (5.00 g, 29.2 mmol) (mezcla 10:1 de isómeros cis/trans) disuelto en DCM (97 ml) a temperatura ambiente en un matraz de 250 ml. Se añadió en lotes 2,5-dioxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo (6.81 g, 28.6 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se concentró a sequedad y después se redisolvió en éter. La solución se lavó con agua, una solución al 10 % de HCl (2 x 20 ml), seguido de una solución de salmuera (20 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio. Los isómeros de cis se separaron por SFC prep: isopropanol al 10 % en CO_2 (60 ml/min, 140 bar, 40 ºC). El tiempo del ciclo fue 4.40 min, con un solo tiempo de ejecución de 22 min. Se usó isopropanol de calidad de HPLC con CO_2 de calidad de SFC. La cromatografía usó una columna YMC-SC, 30 x 150 mm (partículas de 5 µm).

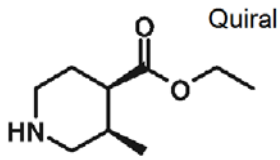
CL/EM (Método i) T_r = 1.60 min.; EM m/z: 306 (M+H)+.

Etapa 3: 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3S,4S)-etilo, ácido clorhídrico

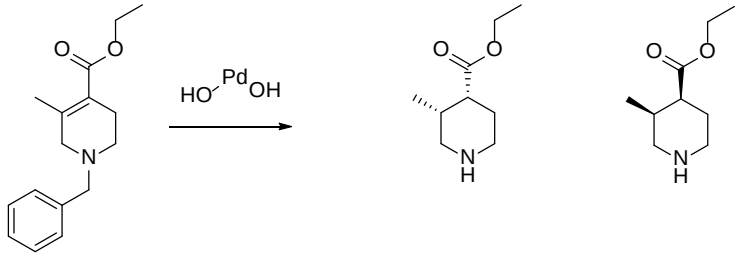


Se añadió paladio sobre carbono (4.18 g, 3.93 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml en una atmósfera de protección de nitrógeno. Se disolvió 3-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil (3S,4S)-1-bencilo (12 g, 39.3 mmol) en EtOH (7 ml) y se añadió al matraz de reacción. El matraz se purgó con una atmósfera de hidrógeno y después se agitó durante aproximadamente 18 h. Tras completarse, el hidrógeno se retiró y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. La solución se concentró a sequedad. Se añadió éter (10 ml), seguido de HCl en éter (58.9 ml, 58.9 mmol), lo que precipitó un sólido de color blanco. El sólido se filtró en una corriente de nitrógeno y después se secó en un horno de vacío durante aproximadamente dos horas. El material se recogió en forma de un sólido de color blanco puro, 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3S,4S)-etilo, ácido clorhídrico (5.3 g, 25.5 mmol, rendimiento del 64.9 %). CL/EM (Método i) T_r = 0.1 min.; EM m/z: 130 (M+H)+.

Preparación N.º 84: 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3R,4R)-etilo, ácido clorhídrico

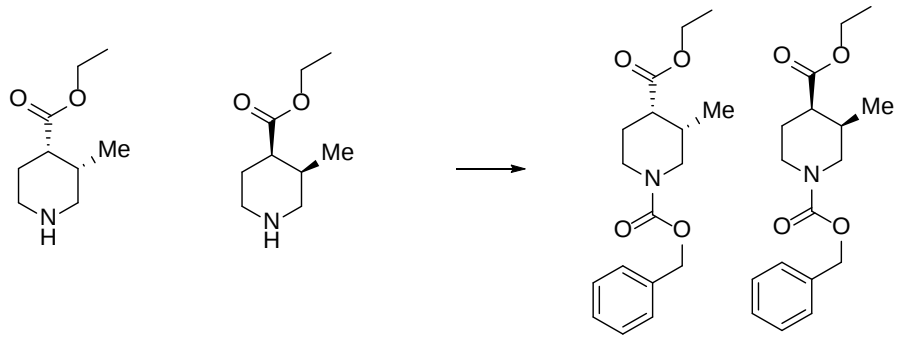


Etapa 1: 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (cis)-etilo



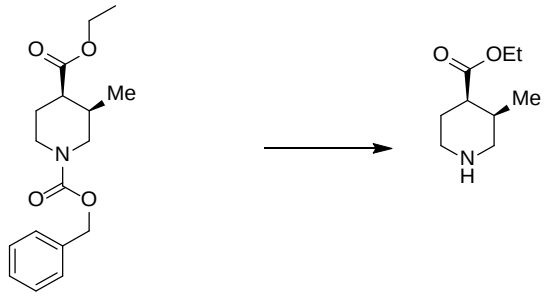
Un matraz se cargó con $Pd(OH)_2$ (2.71 g, 3.86 mmol) y se disolvió en EtOH (100 ml) en una atmósfera de protección de nitrógeno. Se añadió una solución de 1-bencil-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxilato de etilo (10 g, 38.6 mmol) (Journal of Med Chem, 2010, vol. 53, n.º 21 p. 7682 – 7698) en EtOH (50 ml) y la reacción se purgó con un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (cis)-etilo (29 g, 169 mmol, 97 %) en forma de un aceite. CL/EM (Método i) T_r = 0.1 min.; EM m/z: 130 (M+H)+.

Etapa 2: 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3R,4R)-etilo, ácido clorhídrico



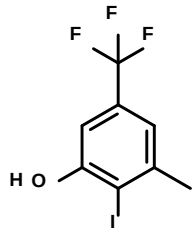
Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5.35 ml, 30.7 mmol) a una solución de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de rac-(3R,4R)-etilo (5.00 g, 29.2 mmol) (mezcla 10:1 de isómeros cis/trans) disuelta en DCM (97 ml) a temperatura ambiente en un matraz de 250 ml. Se añadió en lotes 2,5-dioxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo (6.81 g, 28.6 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se concentró a sequedad y después se redisolvió en éter. La solución se lavó con agua, una solución al 10 % de HCl (2 x 20 ml), seguido de una solución de salmuera (20 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio. Los isómeros de cis se separaron por SFC prep: isopropanol al 10 % en CO_2 (60 ml/min, 140 bar, 40 ºC). El tiempo del ciclo fue 4.40 min, con un solo tiempo de ejecución de 22 min. Se usó isopropanol de calidad de HPLC con CO_2 de calidad de SFC. La cromatografía usó una columna YMC-SC, 30 x 150 mm (partículas de 5 µm). CL/EM (Método i) T_r = 1.60 min.; EM m/z: 306 (M+H)+.

Etapa 3: 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3R,4R)-etilo, ácido clorhídrico



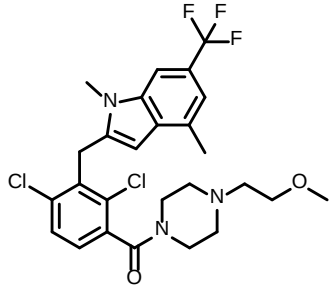
Se añadió paladio sobre carbono (2.67 g, 2.505 mmol) a un matraz de 2 bocas y 500 ml enjuagado con nitrógeno seco. Se añadió una cantidad mínima de EtOAc para humedecer el catalizador y después se añadió cuidadosamente EtOH (200 ml) al matraz mientras se agitaba. Se añadió 3-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil (3R,4R)-1-bencilo (15.3 g, 50.1 mmol) en 50 ml de EtOH y después el matraz se lavó abundantemente tres veces con una atmósfera de hidrógeno. La reacción se dejó en agitación durante una noche. Después, la mezcla se evacuó con nitrógeno y después se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se concentró hasta un aceite en bruto. El aceite se disolvió en éter (50 ml) y después se añadió HCl 4 M en éter. La solución se filtró en un embudo sinterizado en una corriente de nitrógeno y después se secó en un horno de vacío durante un par de horas para proporcionar 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3R,4R)-etilo, ácido clorhídrico (6.88 g, 66 %). CL/EM (Método i) T_r = 0.1 min.; EM m/z: 130 (M+H)+.

Preparación N.º 85: 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenol

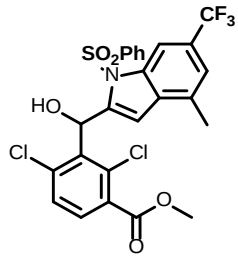


A una solución de 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)anilina (3 g, 9.97 mmol) (Preparación N.º 16, Etapa A) en ácido acético (30 ml, 9.97 mmol) y enfriada a 10 ºC se añadió gota a gota nitrito sódico (1.031 g, 14.95 mmol) en una solución en ácido sulfúrico (18 ml, 9.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos entre 10 y 15 ºC. Esta solución se añadió gota a gota a una solución a reflujo de agua (54 ml) y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos a reflujo. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (3 g, 100 %) en forma de un aceite de color naranja. CL/EM (Método i) : T_r = 2.19 min; EM *m/z*: 301 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$, 300Mhz): δ 10.96 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).

Ejemplo A: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metanona

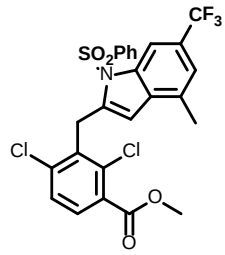


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



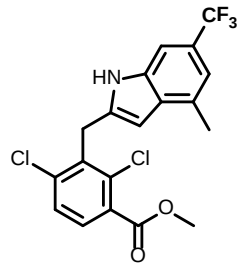
A una solución de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 16) (300 mg, 0.680 mmol) en DMF (2 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (23.86 mg, 0.034 mmol), yoduro de cobre (I) (6.47 mg, 0.034 mmol), trietilamina (2 ml) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (229 mg, 0.884 mmol) (Preparación N.º 1). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 110 ºC en microondas durante 20 minutos y después se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-60 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (400 mg, 99 %) en forma de un aceite de color pardo. CL/EM (Método h) T_r = 3.33 min.; EM *m/z*: 630 $[M-H]^-$ + CH_3COOH. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.08 (s, 1H) 7.80 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 5.56 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



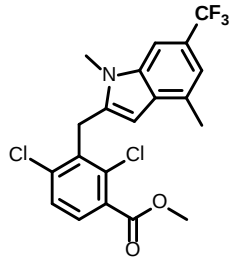
A una solución de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (440 mg, 0.769 mmol) en DCM (4.6 ml) enfriada a 0 ºC se añadió trietilsilano (0.613 ml, 3.84 mmol), dietileterato trifluoruro de boro (0.483 ml, 3.84 mmol) y TFA (0.046 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después se diluyó con agua. La capa acuosa obtenida se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (413 mg, 94 %) en forma de un sólido de color negro. CL/EM (Método h) T_r = 3.79 min.; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.24 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (6.16 g, 11.07 mmol) en THF (200 ml) se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (13.29 ml, 13.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una hora y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3.3 ml, 3.3 mmol) y se sometió a reflujo durante una hora más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (3.8 g, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (Método h) T_r = 3.39 min.; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 8.36 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

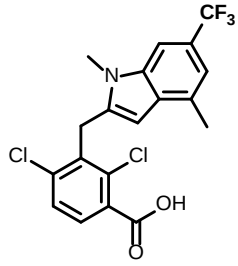
Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (3.80 g, 9.13 mmol) en DMF (100 ml) se añadió en porciones hidruro sódico (0.402 g, 10.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió yodometano (0.628 ml, 10.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (3.7 g, 94 %) en forma de un sólido de color beige.

CL/EM (Método h) T_r = 3.51 min.; EM *m/z*: 430 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz ,1H), 7.70 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

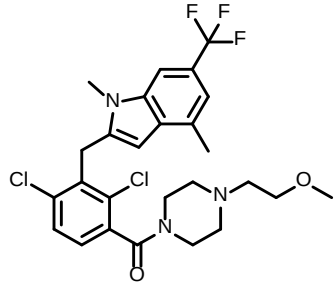
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



A una solución de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (3.7 g, 8.60 mmol) en THF (100 ml) se añadió hidróxido de litio (0.722 g, 17.20 mmol) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua y se acidificó a pH = 3-4 mediante la adición de una solución 1 N de HCl. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (3.5 g, rendimiento del 95 %) en forma de un polvo de color blanco.

CL/EM (Método h) T_r = 3.08 min.; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 13.55 (ancho, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)

Etapa 6: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metanona



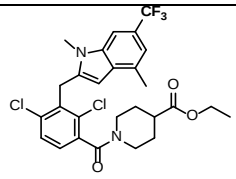
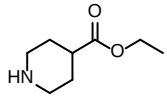
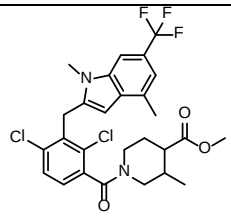
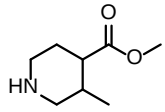
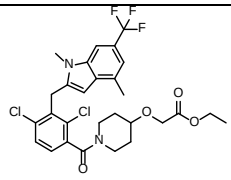
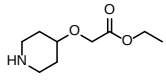
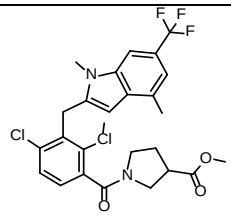
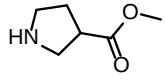
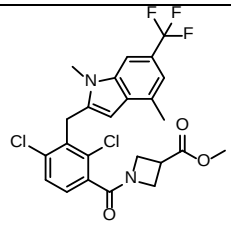
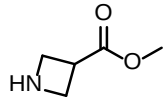
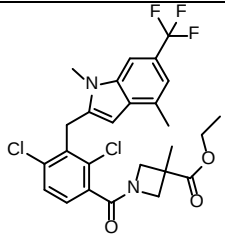
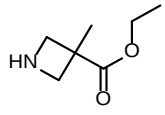
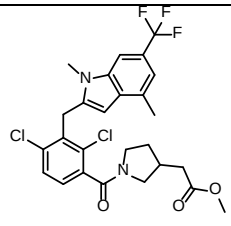
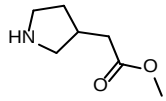
A una solución de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (102 mg, 0.245 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trietilamina (0.044 ml, 0.319 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (49.5 mg, 0.319 mmol) y 1-

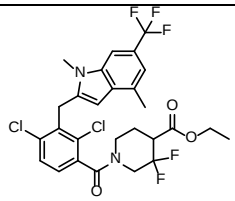
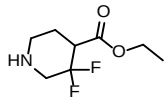
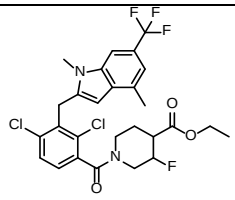
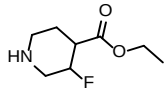
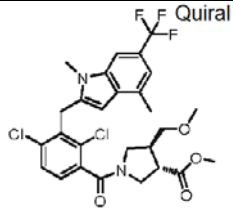
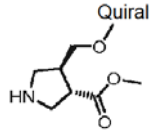
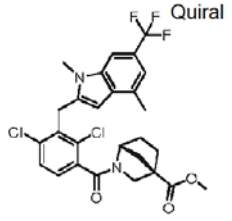
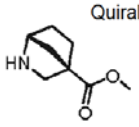
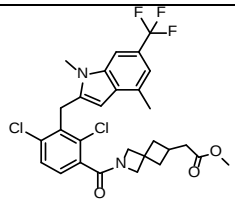
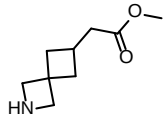
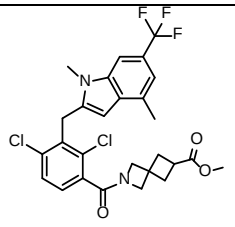
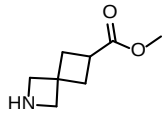
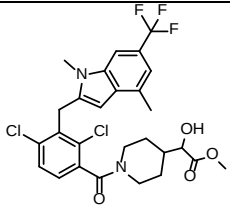
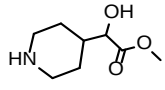
hidroxibenzotriazol (43.0 mg, 0.319 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 1-(2-metoxietil)piperazina (0.044 ml, 0.294 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-5 % de MeOH en DCM) para dar (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metanona (59 mg, 43.6 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método g) T_r = 1.34 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$.

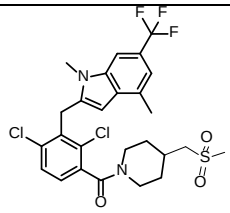
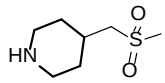
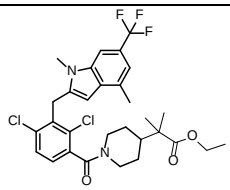
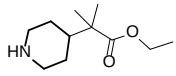
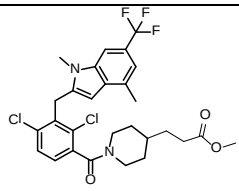
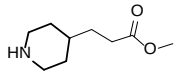
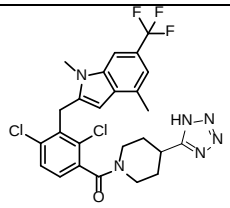
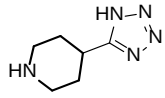
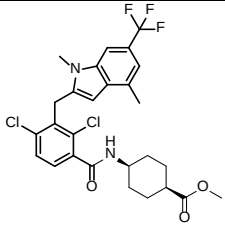
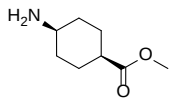
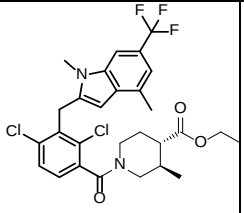
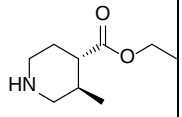
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 16.7Hz,1H), 4.43 (d, *J* = 16.7Hz,1H), 3.92 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.42 (t, *J* = 5.7Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 6H), 2.36 (s, 3H).

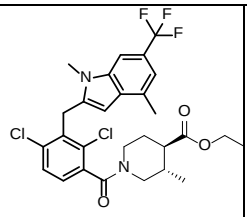
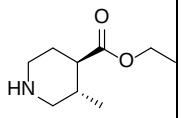
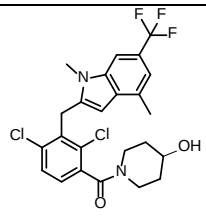
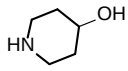
Tabla A. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo A, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**

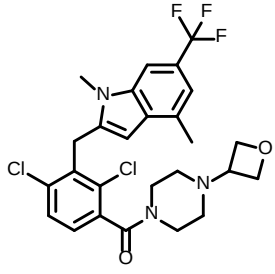
A-1			3.38 (Método h)	555
A-2			3.35 (Método h)	555
A-3			3.28 (Método h)	585
A-4			3.15 (Método h)	527
A-5			3.10 (Método h)	513
A-6			3.35 (Método h)	541
A-7			3.19 (Método h)	541

A-8			3.43 min (Método h)	591
A-9			2.72 min (Método i)	573
A-10			2.59 min (Método i)	571
A-11			2.63 (Método i)	553
A-12			2.66 (Método i)	567
A-13			2.60 (Método i)	553
A-14			2.42 (Método i)	571

A-15			1.84 (Método g)	575
A-16			2.84 (Método i)	597
A-17			2.62 (Método i)	569
A-18			1.79 (Método g)	551
A-19	 Y enantiómero	 Y enantiómero	2.63 (Método i)	555
A-20			3.05 (Método i)	569

A-21			3.05 (Método i)	569
A-22			2.90 (Método g)	501

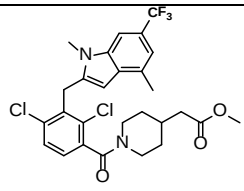
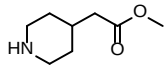
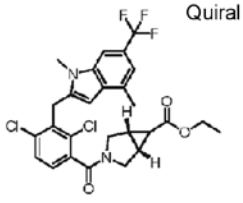
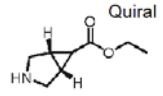
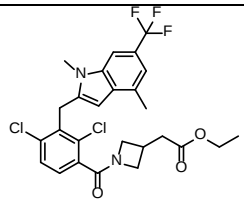
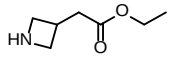
Ejemplo A1: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona

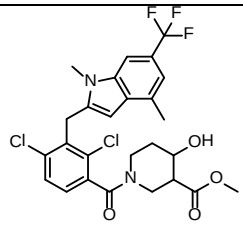
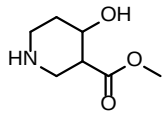
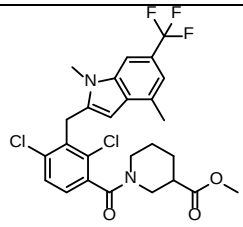
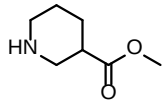
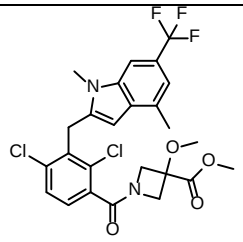
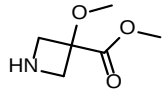
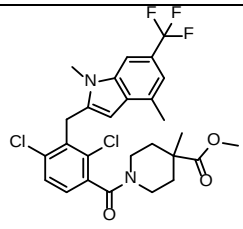
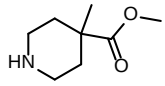
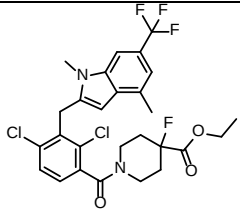
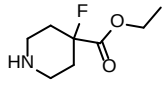
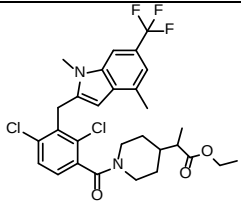
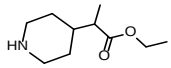


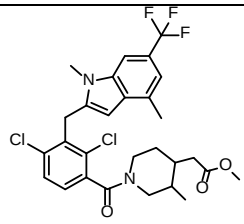
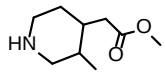
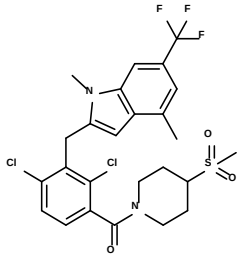
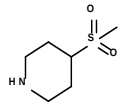
A una solución de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo A, Etapa 5) (100 mg, 0.240 mmol) en DMF (519 µl) se añadieron HATU (110 mg, 0.288 mmol) y 4-metilmorfolina (106 µl, 0.961 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió 1-(oxetan-3-il)piperazina (41.0 mg, 0.288 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y el precipitado formado se filtró y se lavó con agua y se trituró en éter dietílico para dar (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-

il)piperazin-1-il)metanona (81 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método g) T_r = 1.73 min.; EM *m/z*: 540 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.43 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (m; 2H), 3.43 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 4H).

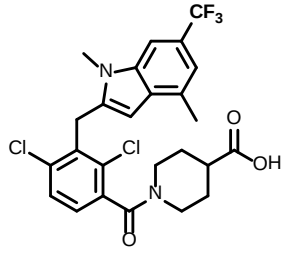
Tabla A1. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo A, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
A1-1			3.30 (Método h)	555
A1-2			3.32 (Método h)	553
A1-3			3.24 (Método h)	541

A1-4			2.95 (Método h)	557
A1-5			3.30 (Método h)	541
A1-6			3.16 (Método h)	543
A1-7			3.41 (Método h)	555
A1-8			3.38 (Método h)	573
A1-9			2.80 (Método i)	583

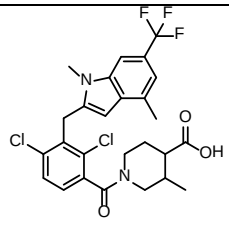
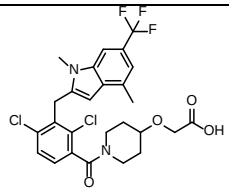
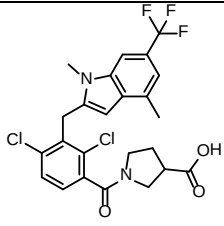
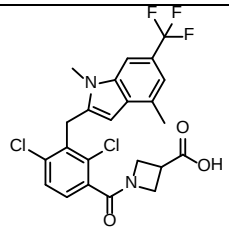
A1-10		 (Preparación N.º 50)	2.71 (Método i)	569
A1-11			1.78 (Método g)	561

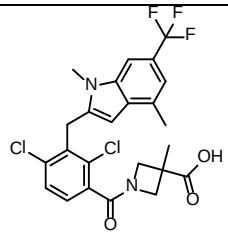
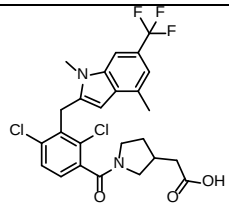
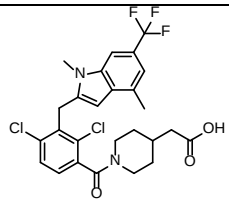
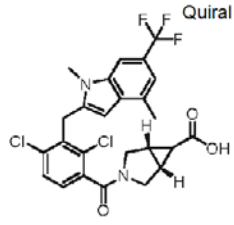
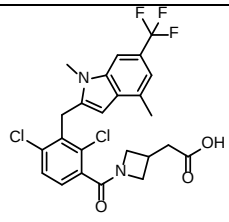
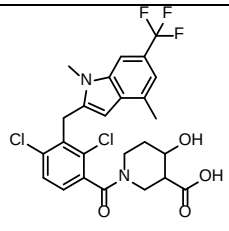
Ejemplo B: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

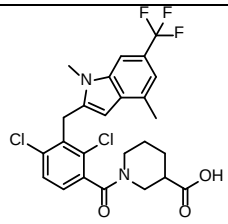
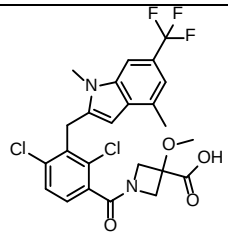
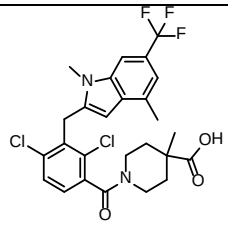
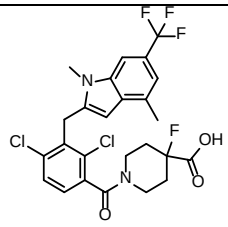
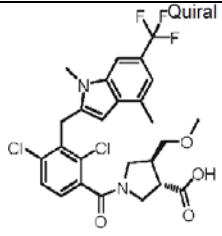
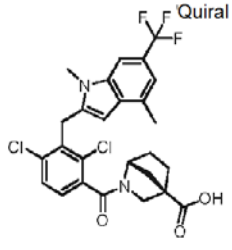


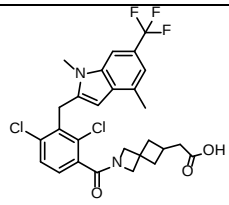
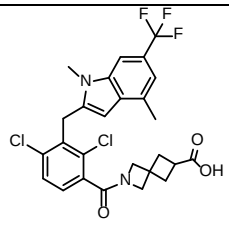
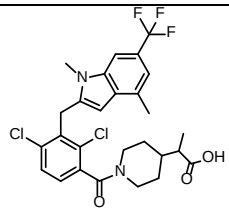
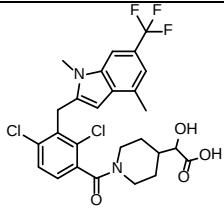
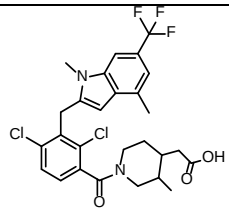
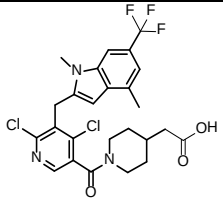
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico (1.465 g, rendimiento del 95 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo (Tabla A. A-1) (1.6 g, 2.88 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.79 min.; EM *m/z*: 527 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500 Mhz): δ 13.36 (ancho, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.50 (m, 2H)

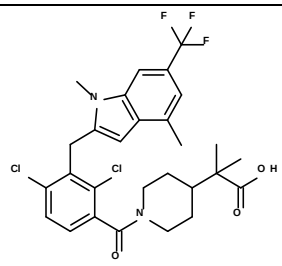
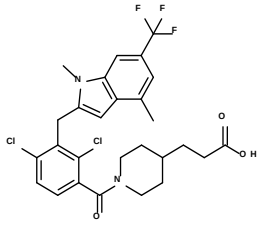
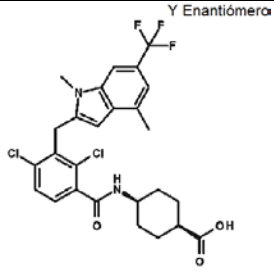
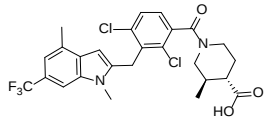
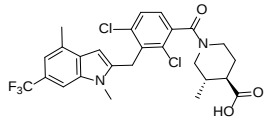
Tabla B. Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento partiendo de los ésteres adecuados (como se describe en las Tablas A y A1, BH).

Ejemplo	**Producto**	**Éster**	**T_r min (Método g)**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
B-1		A-2	1.82	541
B-2		A-3	1.79	557
B-3		A-4	1.76	513
B-4		A-5	1.74	499

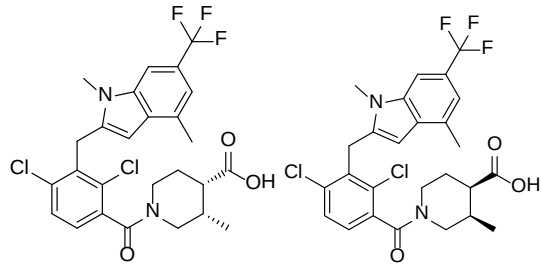
B-5		A-6	1.80	513
B-6		A-7	1.80	527
B-7		A1-1	1.82	541
B-8		A1-2	1.76	525
B-9		A1-3	1.74	513
B-10		A1-4	1.70	543

B-11		A1-5	2.92	527
B-12		A1-6	2.76	529
B-13		A1-7	1.86	541
B-14		A1-8	1.92	545
B-15		A-10	1.82	557
B-16		A-11	1.85	539

B-17		A-12	1.86	553
B-18		A-13	1.82	539
B-19		A1-9	1.87	555
B-20		A-14	1.79	557
B-21		A1-10	1.88	555
B-22		BH-1	1.74	542

B-23		A-16	2.51 (Método i)	569
B-24		A-17	1.89 (método g)	555
B-25		A-19	1.84 (método g)	541
B-26		A-20	2.32 (método i)	541
B-27		A-21	2.32 (método i)	541

Ejemplo B.2: ácido (3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico y ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico



Se disolvió ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (Ejemplo B1, Tabla B, 400 mg) en cloruro de metileno y se purificó usando el Método o de los métodos de purificación quirales (Tabla 2). Las fracciones del primer isómero de elusión se agruparon y se analizaron.

Ácido (3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.123 g, 0.227 mmol, rendimiento del 28.7 %) CL/EM (Método l) T_r = 2.5 min.; EM *m/z*: 539 $[M-H]^-$, 541 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 Mhz): δ 12.33 (s a, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.15-4.55 (m, 3H), 3.91-3.94 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.18-2.92 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 3H), 2.34-2.06 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 2H), 0.95-0.70 (m,4H)

HPLC quiral 2.9 min (Método n, >99 % ee).

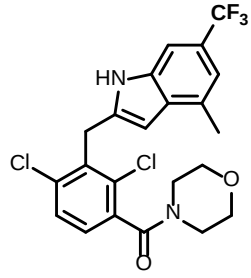
Las fracciones del segundo pico de elusión se agruparon y se analizaron.

Ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (0.138 g, 0.255 mmol, rendimiento del 32.2 %) CL/EM (Método l) T_r = 2.5 min.; EM *m/z*: 539 $[M-H]^-$, 541 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 Mhz): δ 12.33

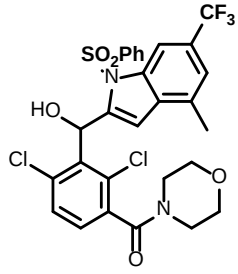
(s a, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.15-4.55 (m, 3H), 3.91-3.94 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.18-2.92 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 3H), 2.34-2.06 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 2H), 0.95-0.70 (m,4H).

HPLC quiral 3.7 min (Método n, >99 % ee).

Ejemplo C: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

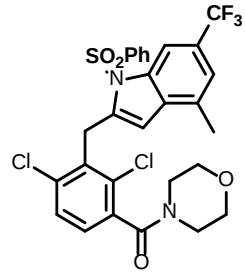


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó (2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (3.7 g, 87 %) a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 16) (3 g, 6.80 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-

il)fenil)(morfolino)metanona (2.78 g, 8.84 mmol) (Preparación N.º 3). CL/EM (Método k) T_r = 3.10 min.; EM *m/z*: 627[M+H]$^+$.

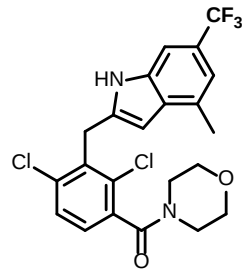
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



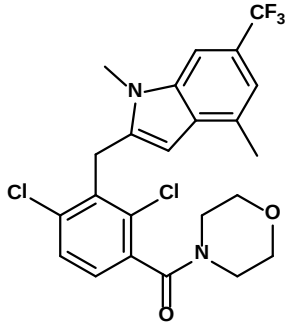
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (3 g, 86 %) a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (3.67 g, 5.85 mmol). CL/EM (Método k) T_r = 3.56 min.; EM *m/z*: 611[M+H]$^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.24 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (130 mg, 59 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (286 mg, 0.468 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.36min.; EM *m/z*: 471 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 11.55 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo D: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

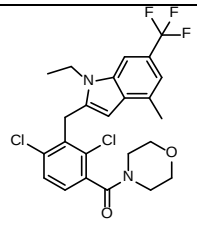
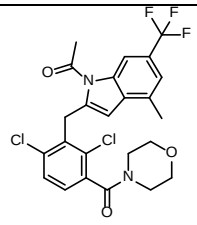
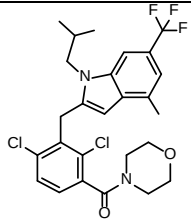
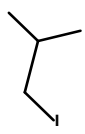


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (26 mg, 50 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-

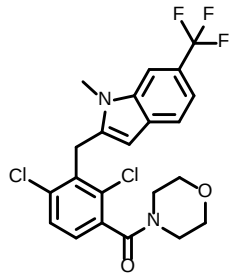
il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo C) (50 mg, 0.106 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.91 min.; EM *m/z*: 485$[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

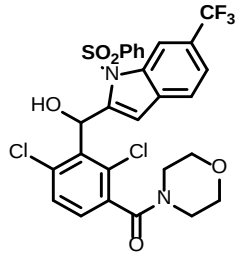
Tabla D. Los siguientes análogos se prepararon a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo C) usando el mismo procedimiento y usando el electrófilo adecuado.

Ejemplo	**Producto**	**Electrófilo**	**T_r min (Método g)**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
D-1		EtI	1.96	499
D-2			1.86	513
D-3			2.11	527

Ejemplo E: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

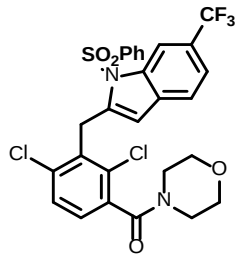


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona:



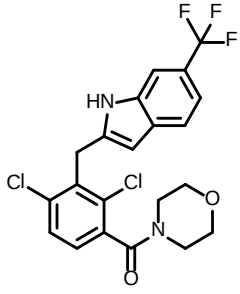
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (491 mg, 81 %) a partir de *N*-(2-yodo-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (420 mg, 0.983 mmol) (Preparación N.º 29) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (402 mg, 1.28 mmol) (Preparación N.º 3). CL/EM (Método g) T_r = 1.77 min.; EM *m/z*: 612$[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 8.21 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (196 mg, 47 %) a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (430 mg, 0.701 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 2.00 min.; EM *m/z*: 597 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 8.41 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.21 (m, 2H).

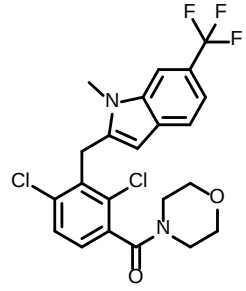
Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (103 mg, 69 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (182 mg, 0.305 mmol). CL/EM

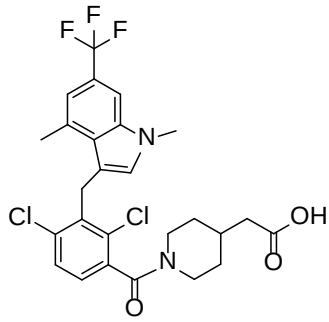
(Método g) T_r = 1.76 min.; EM *m/z*: 457 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 11.53 (s, 1H),7.65 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.0Hz, *J* = 4.0Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.18 (m, 2H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

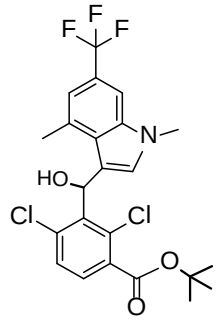


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (68 mg, 77 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (86 mg, 0.188 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.83 min.; EM *m/z*: 471 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (m, 2H).

Ejemplo F: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



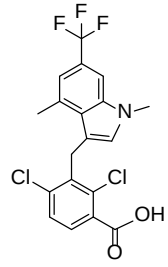
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato de terc-butilo



A una solución de 2,4-diclorobenzoato de terc-butilo (Preparación N.º 33, Etapa A) (748 mg, 3.03 mmol) en THF (20 ml) y enfriada a -78 ºC se añadió diisopropilamida de litio (1.816 ml, 3.63 mmol) diluida en THF (10 ml) y ya enfriada a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 hora. A -78 ºC, se añadió 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído (Preparación N.º 51) (730 mg, 3.03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Después, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

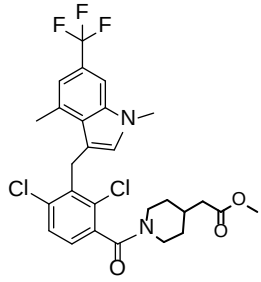
(eluyendo con 0-50 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato de terc-butilo (355 mg, 23 %) en forma de un sólido de color naranja. CL/EM (Método i) T_r = 2.79 min.; EM *m/z*: 546 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.93 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoico



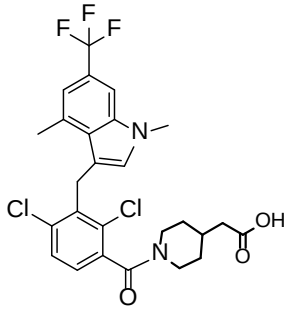
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoico (20 mg, 31 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato de terc-butilo (50 mg, 0.10 mmol). Mezcla con la indolina correspondiente (30 %) CL/EM (Método i) T_r = 2.56 min.; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (65 mg, 77 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoico (50 mg, 0.12 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (26 mg, 0.13 mmol). Mezcla con la indolina correspondiente (22 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.72 min.; EM *m/z*: 555 $[M+H]^+$

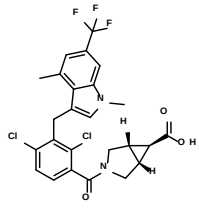
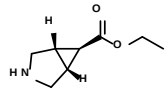
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

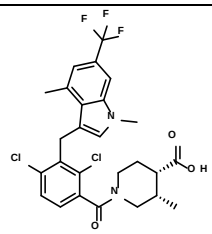
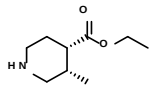
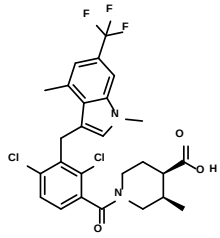
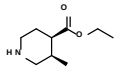


A una solución de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (65mg, 0.117 mmol) en dioxano, (1.25 ml) y agua (0.5 ml) se añadió hidróxido sódico (11.70 mg, 0.293 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se

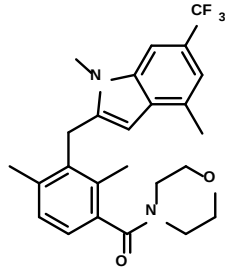
concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua y se acidificó hasta pH = 3-4 mediante la adición de una solución 1 N de HCl. El precipitado obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida. El residuo se purificó por CL preparativa/EM (método l2) para dar ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (18 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método g) T_r = 1.92 min.; EM *m/z*: 541 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.12 (a, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.39 y 7.32 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.78 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

Tabla F. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoico (Ejemplo F, Etapa 2) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

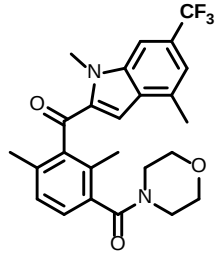
	Estructura	**Amina de partida**	**T_r min (método)**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
F1-1			1.87 (método g)	525

F1-2			1.95 (método g)	541
F1-3			1.90 (método g)	541

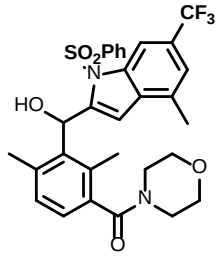
Ejemplo G: (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona



Ejemplo G1: (2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona

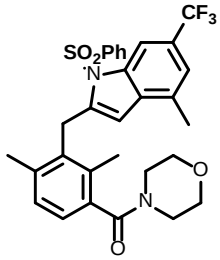


Etapa 1: (3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó (3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (374mg, 94 %) a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 16) (300 mg, 0.680 mmol) y (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (223 mg, 0.816 mmol) (Preparación N.º 4). CL/EM (Método h) T_r = 3.05 min.; EM *m/z*: 587 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.08 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (m, 3H).

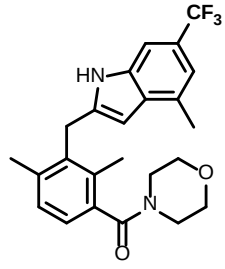
Etapa 2: (2,4-dimetil-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó (2,4-dimetil-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (346 mg, 95 %) a partir de (3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-

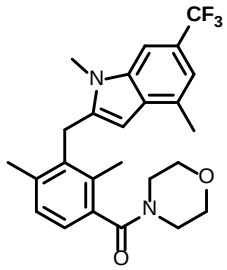
il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (374 mg, 0.638 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.30 min.; EM *m/z*: 571 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.29 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

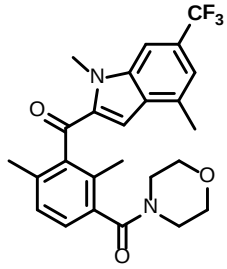
Etapa 3: (2,4-dimetil-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó (2,4-dimetil-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (198 mg, 76 %) a partir de (2,4-dimetil-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (346 mg, 0.606 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.80min.; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 11.39 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Etapa 4: (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona y (2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona:



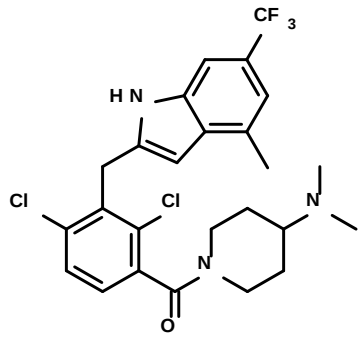


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (30 mg, 19 %) a partir de (2,4-dimetil-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (154 mg, 0.358 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.87 min.; EM *m/z*: 445$[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.69 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

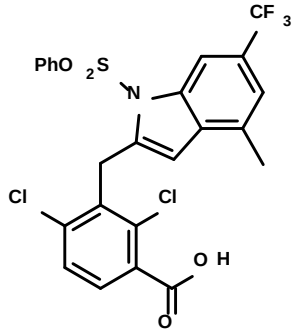
Esta reacción también proporción un producto de oxidación que se aisló y se caracterizó: (2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona (32 mg, 19 %). CL/EM (Método g) T_r = 1.84 min.; EM *m/z*: 459$[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.95 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

Ejemplo H: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona

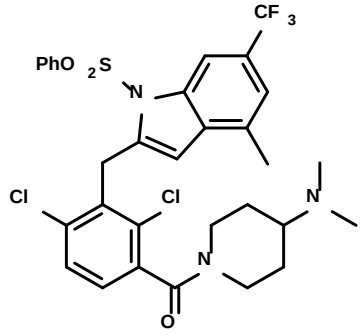


Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (280 mg, 82 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (Ejemplo A, Etapa 2,) (350 mg, 0.629 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.33 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.25 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

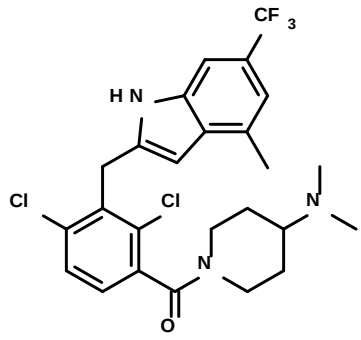
Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona (305 mg, 72 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (350 mg, 0.645 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (165 mg, 1.29 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.34 min.; EM *m/z*: 652 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.25 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.27 (m, 2H).

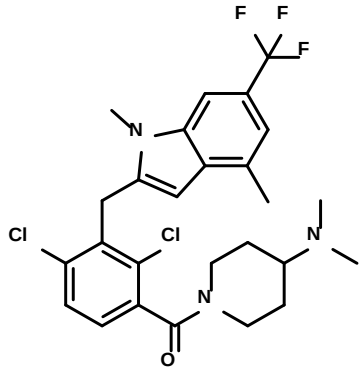
Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona:



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona (190 mg, 86 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona (280 mg, 0.429 mmol).

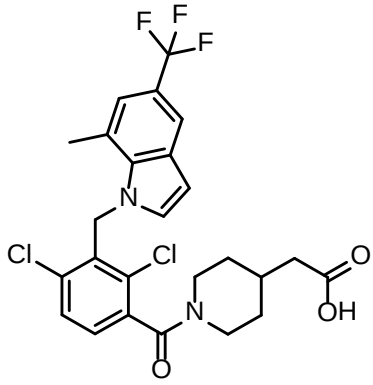
CL/EM (Método g) T_r = 1.22 min.; EM *m/z*: 512 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 11.40 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.46 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.32 (m, 2H).

Ejemplo I: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona

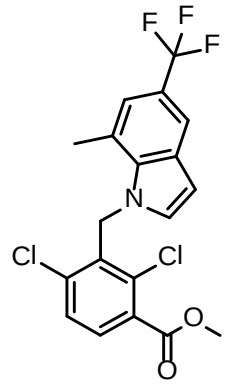


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona (10 mg, 13 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona (Ejemplo H, Etapa 3) (75 mg, 0.146 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.29 min.; EM *m/z*: 526 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.70 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.46 (m, 3H), 3.92 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.32 (m, 2H).

Ejemplo J: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



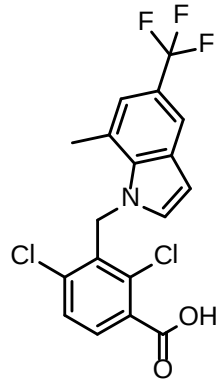
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (Preparación N.º 49) (0.850 g, 4.27 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.67 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió hidruro sódico (0.188 g, 4.69 mmol) y la reacción se agitó 30 minutos. Se añadió 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (Preparación N.º 1, Etapa B) (1.272 g, 4.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a 0 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (1.55 g, 80 %). CL/EM (Método j) T_r = 2.32 min.; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.76 (d,

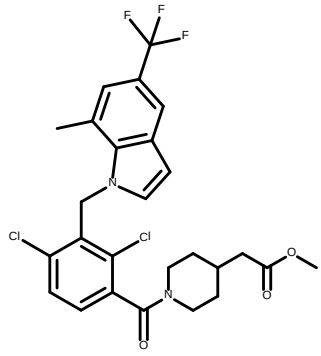
J=8.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.74 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico (1.44 g, 96 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (1.55 g, 3.72 mmol). CL/EM (Método j) T_r = 1.86 min.; EM *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.8 (a, 1H), 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.95 (s, 3H).

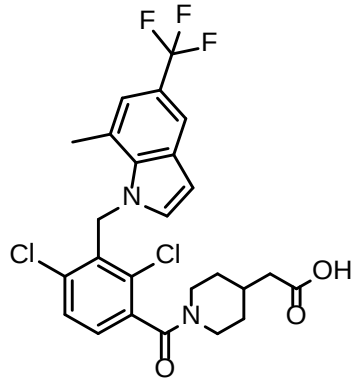
Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (118 mg, 88 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0.25 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (62.6, 0.32 mmol).

CL/EM (Método j) T_r = 2.10 min.; EM *m/z*: 541 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.79 (s, 1H), 7.70 y 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53 y 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)

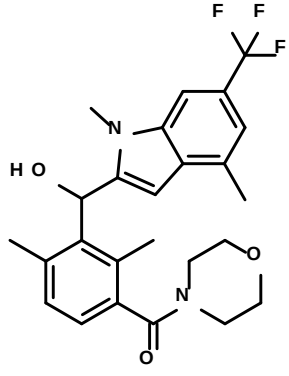
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



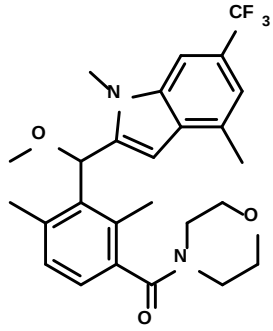
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (99 mg, 89 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (114 mg, 0.21 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.85 min.; EM *m/z*: 527 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (a, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 y 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53 y 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

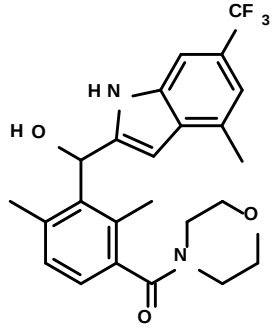
Ejemplo K: (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona



Ejemplo K1: (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(metoxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona



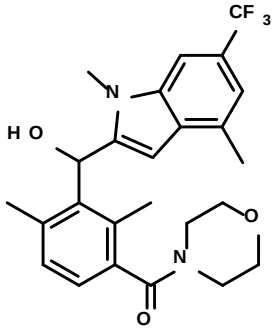
Etapa 1: (3-(hidroxi(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona

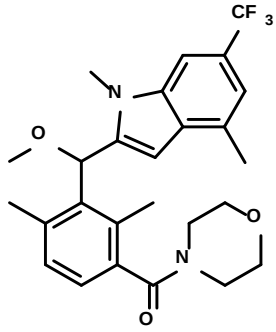


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó (3-(hidroxi(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (189 mg, 39 %) a partir de (3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (Ejemplo G, Etapa 1) (629 mg, 1.072 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.66 min.; EM *m/z*: 447 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.32 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (m, 2H) 6.38 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 4Hz, 1H),

5.94 (s, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.136 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

Etapa 2: (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona y (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(metoxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona



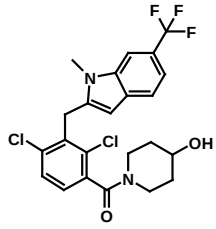


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (14 mg, 7 %) a partir de (3-(hidroxi(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (189 mg, 0.423 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.70 min.; EM *m/z*: 461 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500 Mhz): δ 7.68 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.96 y 5.92 (s, 1H), 3.86 y 3.82 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.39 y 2.38 (s, 3H), 2.34 y 2.31 (s, 3H), 2.21 y 2.19 (s, 3H).

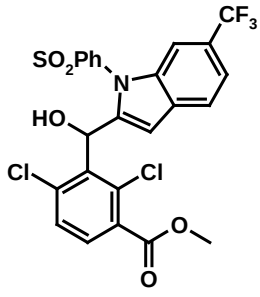
Durante esta reacción también se aisló un doble producto de metilación y se caracterizó como (3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(metoxi)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (0.5

mg, 0.2 %). CL/EM (Método g) T_r = 1.85 min.; EM *m/z*: 475 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500 Mhz): δ 7.72 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65-3.48 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Ejemplo L: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona



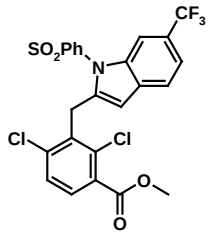
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (7.8 g, 78 %) a partir de *N*-(2-yodo-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 29) (7.00 g, 16.4 mmol) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (Preparación N.º 1) (4.7 g, 18.1 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 3.27 min.; EM *m/z*: 540 $[M-H]^-$ +CH_3COOH . ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.24 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.87 (s, 3H).

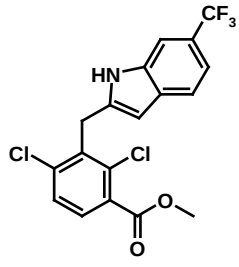
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (6.3 g, 90 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (7.15 g, 12.8 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.73 min.; EM *m/z*: 540 $[M-H]^-$.

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 8.45 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).

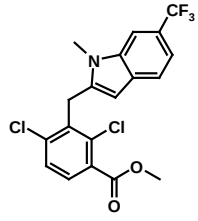
Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (4.3 g, 93 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (6.2 g, 11.4 mmol).

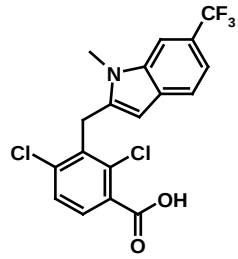
CL/EM (Método h) T_r = 3.23 min.; EM *m/z*: 402 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.5 (ancho, 1H), 7.75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 6Hz, *J* = 1.5Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.87 (s, 3H).

Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (3.86 g, 89 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (4.17 g, 10.37 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 2.06 min.; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico

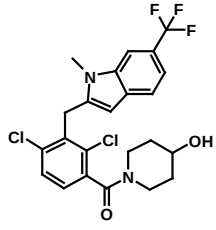


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (1.53 g, 87 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.81 g, 4.35 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 3.08 min.; EM *m/z*: 402 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 9Hz , *J* = 1.5Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

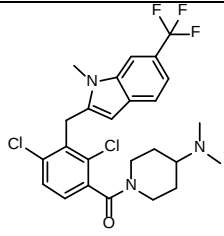
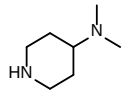
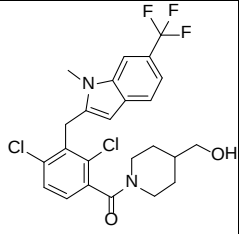
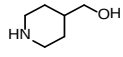
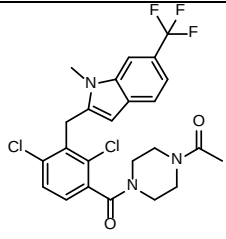
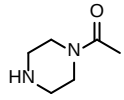
Etapa 6: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

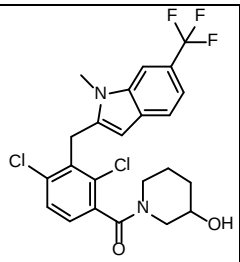
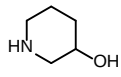
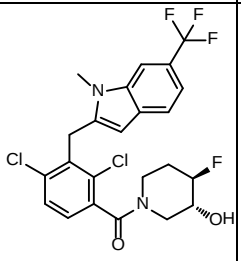
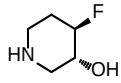


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona (65 mg, 53 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (100 mg, 0.249 mmol) y piperidin-4-ol (37.7 mg, 0.37 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.70 min.; EM *m/z*: 485 $[M+H]^+$.

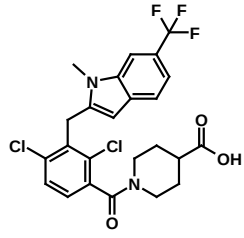
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.87 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 6.3Hz, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.3Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 6Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.39 (m, 2H).

Tabla L. Los siguientes análogos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo L, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

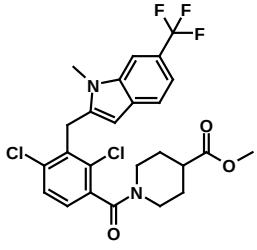
Ejemplo n.º	**Producto**	**amina**	**T_r min (Método g)**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
L-1			1.21	512
L-2			1.74	499
L-3			1.69	510 (

L-4			1.75	485
L-5			1.76	503

Ejemplo M: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico



Etapa 1: 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo

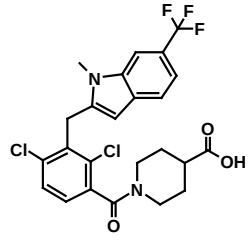


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (172 mg, 73 %) a

partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo L, Etapa 5) (180 mg, 0.448 mmol) y 4-piperidincarboxilato de metilo (96 mg, 0.67 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 3.17 min.; EM *m/z*: 527 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4Hz, 0.5H), 7.39 (d, *J* = 8.4Hz, 0.5H), 7.26 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 5.72 y 5.69 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62 y 3.58 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

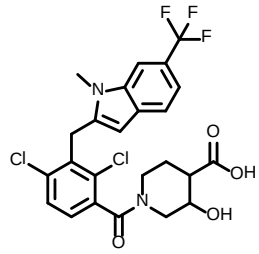
Etapa 2: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico



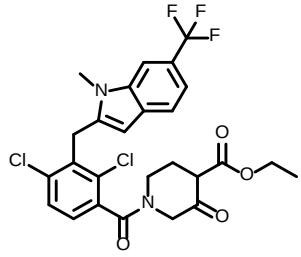
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico (154 mg, 93 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (170 mg, 0.32 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.73 min.; EM *m/z*: 513 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 12.32 (ancho, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4Hz, 0.5H), 7.39 (d, *J* = 8.4Hz, 0.5H), 7.24 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.51

(m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.50 (m, 2H).

Ejemplo N: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico

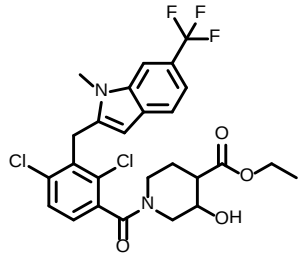


Etapa 1: 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo



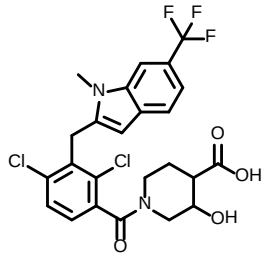
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (221 mg, 59 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo L, Etapa 5) (250 mg, 0.62 mmol) y clorhidrato de 3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (194 mg, 0.93 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.52 min.; EM *m/z*: 555 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): 7.87 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.73 y 5.69 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.51 (m,2H), 3.32 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 1.20 (m, 3H).

Etapa 2: 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo:



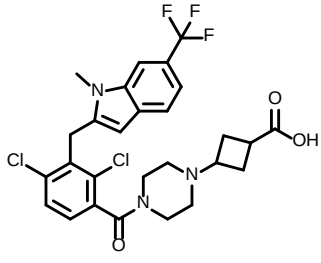
A una suspensión de 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (218 mg, 0.393 mmol) en EtOHMeOH (4 ml) enfriado a 0 ºC se añadió $NaBH_4$ (7.43 mg, 0.196 mmol) y la mezcla se agitó a 5 ºC durante 4 horas. Se añadió de nuevo $NaBH_4$ (7.43 mg, 0.196 mmol) y la reacción se agitó durante 5 horas a 5 ºC. La reacción se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-70 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo (150 mg, 69 %). CL/EM (Método g) T_r = 1.85 min.; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.40 y 5.22 y 5.13 y 5.00 y 4.82 (m, 1H), 4.52-4.25 (m, 3H), 4.22-4.00 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (m, 0.5H), 3.38-3.18 (m, 0.5H), 3.10-2.55 (m, 2.5H), 2.45 (m, 0.5H), 2.00-1.40 (m, 2H), 1.18 (m, 3H).

Etapa 3: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico

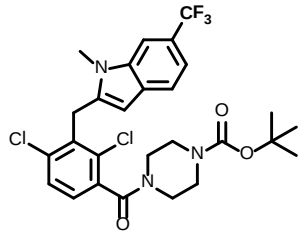


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico (73 mg, 66 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo (Ejemplo M, Etapa 2) (116 mg, 0.208 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 2.60 min.; EM *m/z*: 527 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.87 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.47 (m, 3H), 4.19 y 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.63 y 1.50 (m, 1H).

Ejemplo O: ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico

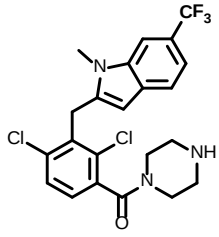


Etapa 1: 4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (840 mg, 100 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo L, Etapa 5) (500 mg, 1.243 mmol) y 1-boc-piperazina (347 mg, 1.86 mmol). CL /EM (Método h) R_t = 3.42 min.; EM *m/z*: 570 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.26 (*J* = 9Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

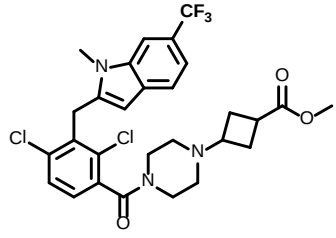
Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona



A una solución de 4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (840 mg, 1.473 mmol) en DCM (32 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió TFA (8 ml, 104 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se diluyó con DCM y este se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (850 mg, 100 %) en forma de un polvo de color naranja. CL/EM (Método h) T_r = 2.07 min.; EM *m/z*: 470 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 7.51 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.73 (m, 2H).

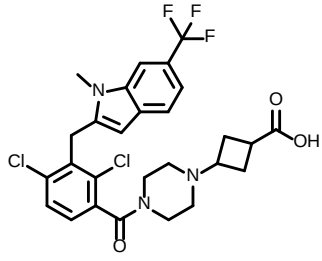
Etapa 3: 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato de metilo



A una solución de (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (50 mg, 0.106 mmol) y 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (31.8 mg, 0.149 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.4 ml) se añadió ácido acético (50 µl, 0.873 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (33.8 mg, 0.159 mmol) y la agitación se continuó durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(4-(2,4-

dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato de metilo (80 mg, 100 %). CL/EM (Método h) T_r = 2.46 min.; EM *m/z*: 582 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 7.51 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.36-2.05 (m, 8H).

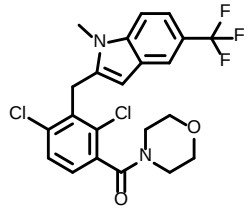
Etapa 4: ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico



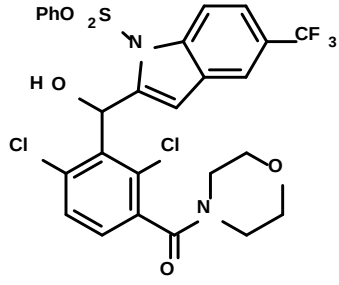
A una solución de 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato de metilo (200 mg, 0.343 mmol) en dioxano (3.75 ml) y agua (1.5 ml) se añadió hidróxido sódico (54.9 mg, 1.374 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua y se acidificó hasta pH = 3-4 mediante la adición de una solución 1 N de HCl. Después de la extracción con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM) para dar ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-

il)ciclobutanocarboxílico (115 mg, 57 %). CL/EM (Método g) T_r = 1.30 min., 1.33min; EM *m/z*: 568 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 1.90 (m, 2H).

Ejemplo P: (2,4-dicloro-3-((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



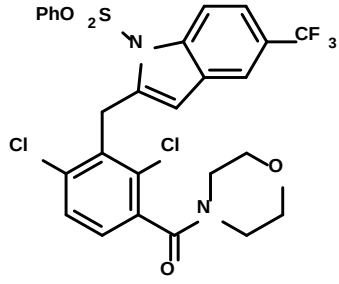
Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (850 mg, 74 %) a partir de *N*-(2-yodo-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (descrita en la patente FR2890071) (800 mg, 1.873 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (647 mg, 2.060 mmol)

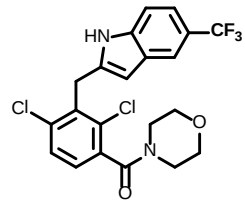
(Preparación N.º 3). CL/EM (Método h) T_r = 2.92 min.; EM *m/z*: 613 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.01 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.53 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.77 y 6.71 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.16 (m, 2H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



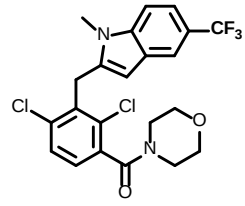
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (540 mg, 58 %) a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (840 mg, 1.369 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.33 min.; EM *m/z*: 597 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.33 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.17 (m, 2H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa se preparó 3 (2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (230 mg, 69 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (500 mg, 0.837 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.86 min.; EM *m/z*: 457 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.55 (ancho, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H).

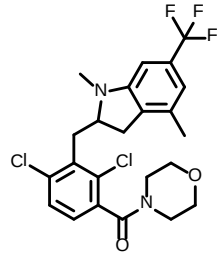
Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



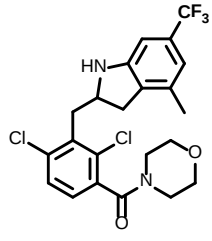
A una solución de (2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (100 mg, 0.219 mmol) en ACNACN (2 ml) se añadió sulfato de dimetilo (0.031 ml, 0.328 mmol) y carbonato de cesio (143 mg, 0.437 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se

secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó por CL preparativa/EM para dar (2,4-dicloro-3-((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (50 mg, 45 %). CL/EM (Método g) T_r = 1.78 min.; EM *m/z*: 471 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.17 (m, 2H).

Ejemplo Q: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



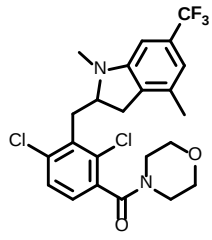
Etapa 1: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



A una solución de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo C) (256 mg, 0.543 mmol) en TFA (4 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (170 mg, 2.71 mmol) por fracción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió una solución acuosa 1 N de NaOH (pH 7). La capa acuosa se extrajo con DCM. La

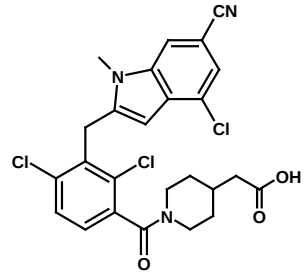
capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CL preparativa/EM para dar (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (82 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (Método h) T_r = 3.08 min.; EM *m/z*: 473 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.58 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.32 (*J* = 9Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.49 (dm, 1H), 6.14 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.17 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

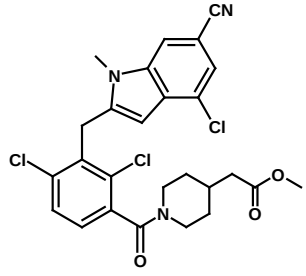


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (5 mg, 20 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)indolin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (24 mg, 0.051 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.97 min.; EM *m/z*: 487 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.61 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.82 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).

Ejemplo R: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



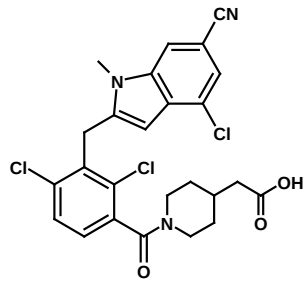
Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (101 mg, 83 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo DQ, Etapa 6) (90 mg, 0.23 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (66.4 mg, 0.34 mmol).

CL/EM (Método i) T_r = 2.43 min.; EM *m/z*: 532 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.17 (m, 1H), 7.68 y 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 y 7.50 (s, 1H), 7.47 y 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.68 y 5.65 (m, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.96 y 3.95 (s, 3H), 3.59 y 3.56 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

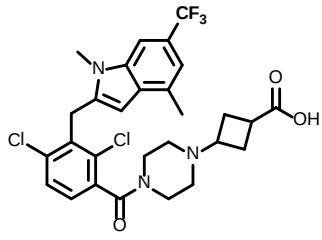
Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



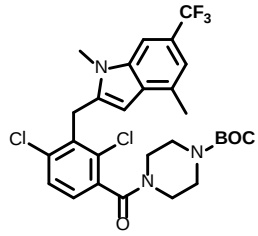
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (93 mg, 95 %) se preparó a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (101 mg, 0.19 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.63 min.; EM *m/z*: 518 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.09 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 y 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.46 y 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.68 y 5.66 (m, 1H), 4.49 (m, 3H), 3.96 y 3.95 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 193 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Ejemplo S: ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico

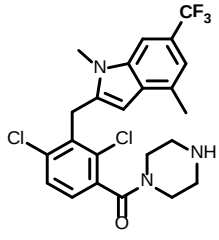


Etapa 1: 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 100 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo A, Etapa 5) (500 mg, 1.201 mmol) y 1-boc-piperazina (336 mg, 1.8 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.49 min.; EM *m/z*: 584 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 7.49 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.46 (m, 9H).

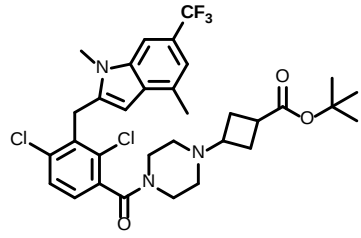
Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo O, Etapa 2, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (535mg, 92 %) a partir de 4-

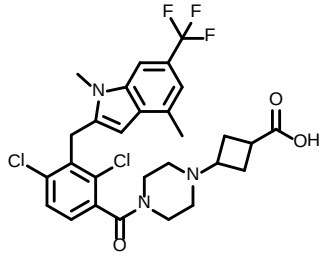
(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (700mg, 1.198 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.73 min.; EM *m/z*: 483 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 7.49 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).

Etapa 3: 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo O, Etapa 3, se preparó 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo (105mg, 80 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (100 mg, 0.206 mmol) y 3-oxociclobutanocarboxilato de *terc*-butilo (52.7 mg, 0.310 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.39 min.; EM *m/z*: 638 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

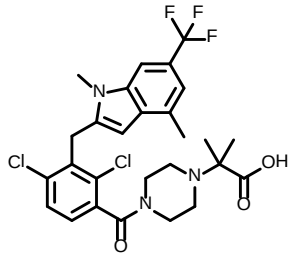
Etapa 4: ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico:



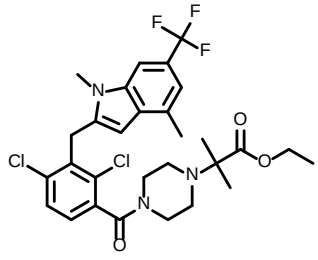
A una solución de 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo (105 mg, 0.164 mmol) en DCM (3.5 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió TFA (0.8 ml, 10.38 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se recogió en agua y el pH se ajustó a 7. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxílico (45 mg, 45.8 %). CL/EM (Método g) T_r = 1.38 min.; EM *m/z*: 582 $[M+H]^+$ ^1H RMN (Piridina-d_5, 500 Mhz): δ 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.18 (s, 1H),

6.10 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.32 (m, 8H), 2.26 (s, 3H).

Ejemplo T: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico



Etapa 1: 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoato de etilo

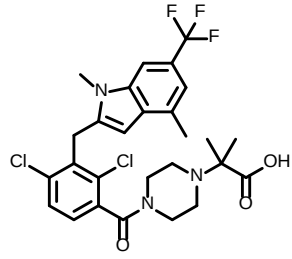


A una solución de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (Ejemplo S, Etapa 2) (50 mg, 0.103 mmol) y 2-bromoisobutirato de etilo (60.4 mg, 0.310 mmol) en DMF (0.3 ml) se añadió carbonato potásico (42.8 mg, 0.310 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante una noche. Se añadieron carbonato potásico (3equiv.) y 2-bromoisobutirato de etilo (3equiv.) y la agitación se continuó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se

combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 20-80 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoato de etilo (30 mg, 49 %).

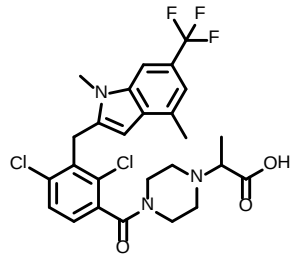
CL/EM (Método h) T_r = 3.35 min.; EM *m/z*: 598 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico

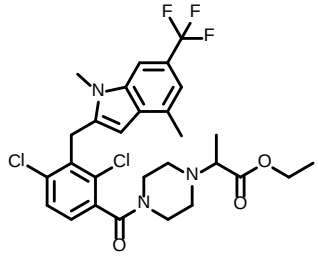


Usando un procedimiento similar al Ejemplo O, Etapa 4, se preparó ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico (60 mg, 96 %) a partir de 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoato de etilo (60 mg, 0.100 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.59 min.; EM *m/z*: 570 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.19 (s, 6H).

Ejemplo U: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoico

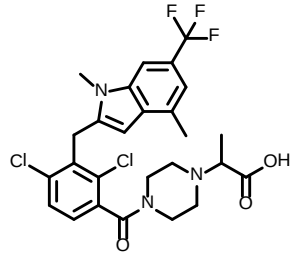


Etapa 1: 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoato de etilo



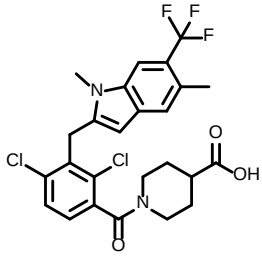
Usando un procedimiento similar al Ejemplo T, Etapa 1, se preparó 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoato de etilo (43 mg, 66 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (Ejemplo S, Etapa 2) (50 mg, 0.103 mmol) y 2-bromopropionato de etilo (28 mg, 0.155 mmol). CL/EM (Método k) T_r = 3.05 min.; EM *m/z*: 584 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 7.48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.28 (m, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.28 (m, 6H).

Etapa 2: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoico

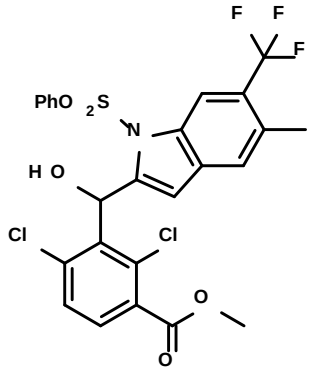


Usando un procedimiento similar al Ejemplo O, Etapa 4, se preparó ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoico (45 mg, 53 %) a partir de 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)propanoato de etilo (85 mg, 0.145 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.52 min.; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (m, 3H), 3.16 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.73 (m, 3H).

Ejemplo V: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

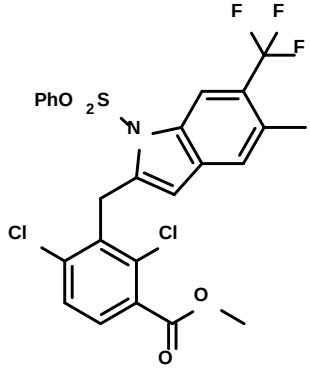


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



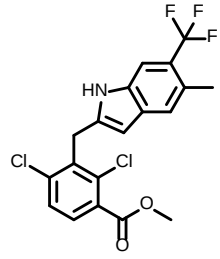
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1 g, 96 %) a partir de *N*-(2-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 17) (800 mg, 1.813 mmol) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (Preparación N.º 1) (564 mg, 2.176 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.36 min.; EM *m/z*: 630 $[M-H]^-$ +CH_3COOH ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.29 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.68-7.53 (m, 6H), 6.97 (d, *J* = 3Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



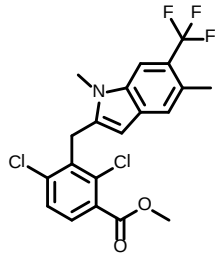
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (841 mg, 87 %) a partir de metil 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metilo) (1 g, 1.747 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.80 min.; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.38 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.69 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((5-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



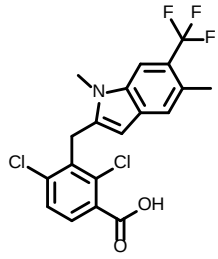
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (420 mg, 67 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((5-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (841 mg, 1.512 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 3.43 min.; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.35 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (530 mg, 84 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((5-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (592 mg, 1.422 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 3.57 min.; EM *m/z*: 430 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

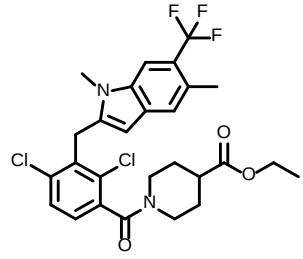
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (424 mg, 100 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (438 mg, 1.018 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 3.13 min.; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 13.67 (ancho, 1H), 7.79 (s,

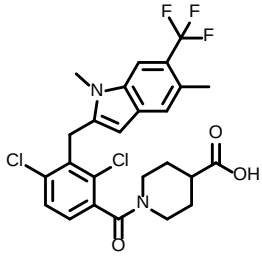
1H), 7.75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Etapa 6: 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo



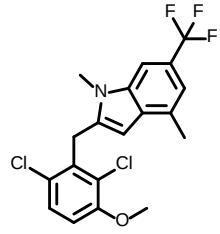
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo (133 mg, 100 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (100 mg, 0.240 mmol) y piperidin-4-carboxilato de etilo (37.8 mg, 0.24 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.43 min.; EM *m/z*: 555 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 6Hz, 0.5H), 7.38 (m, 1.5H), 5.60 y 5.58 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.18 (m, 3H).

Etapa 7: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

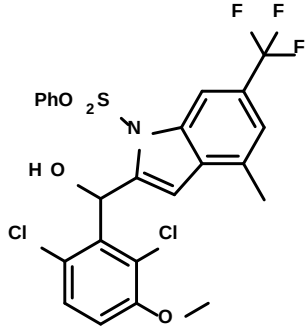


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico (102 mg, 77 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((1,5-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo (133 mg, 0.239 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.82 min.; EM *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 12.40 (ancho, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 10Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 10Hz, 0.5H), 7.37 (m, 1.5H), 5.60 y 5.58 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.53 (m, 2H).

Ejemplo W: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol

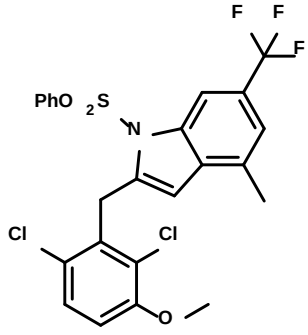


Etapa 1: (2,6-dicloro-3-metoxifenil)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó (2,6-dicloro-3-metoxifenil)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (2.51 g, 90 %) a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 16) (2.262 g, 5.13 mmol) y 1-(2,6-dicloro-3-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (Preparación N.º 7 (1.54 g, 6.66 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.39 min.; EM *m/z*: 602 $[M-H]^-$+CH_3COOH ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.08 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6.98 (d, 6Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

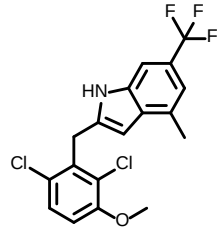
Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (2.12 g, 87 %) a partir de (2,6-dicloro-3-metoxifenil)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (2.5 g, 4.59 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.85 min.; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.24 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.41 (s,

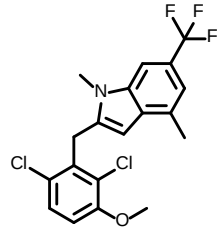
1H), 7.23 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (1.52 g, 98 %) a partir de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (2.12 g, 4.01 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.47 min.; EM *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.50 (ancho, 1H), 7.52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

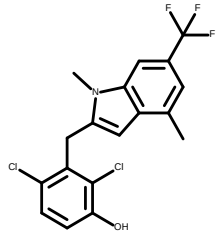
Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (517 mg, 93 %) a partir de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-

metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (1.36 g, 3.50 mmol) CL/EM (Método g) T_r 2.17 min.; EM *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 2.35 (s, 3H).

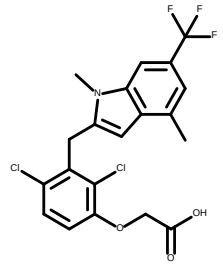
Ejemplo X: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol



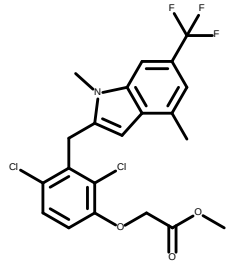
A una solución de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (Ejemplo W) (0.517 g, 1.285 mmol) en DCM (51.4 ml) y enfriada a -10 ºC se añadió BBr_3 (3.86 ml, 3.86 mmol). La reacción se agitó a -10 ºC durante 1 hora y se calentó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se hidrolizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla básica se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-30 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol (389 mg, 78 %). CL/EM (Método g) T_r 1.97 min.; EM *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 10.58 (ancho, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8Hz,

1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo Y: ácido 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acético



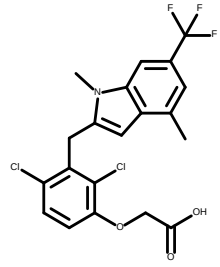
Etapa 1: 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acetato de metilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol (Ejemplo X) (100 mg, 0.258 mmol) en ACN (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (92 mg, 0.283 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió bromoacetato de metilo (0.036 ml, 0.386 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-30 % de EtOAc en ciclohexano) para

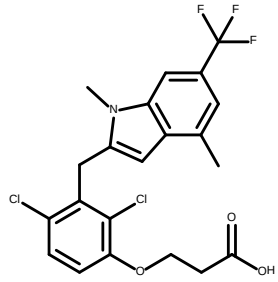
dar 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acetato de metilo (98 mg, 83 %). CL/EM (Método h) T_r 3.46 min.; EM *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acético



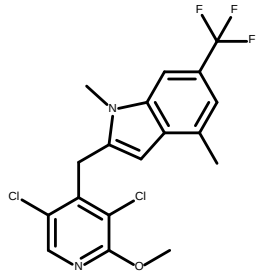
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acético (88 mg, 93 %) a partir de 2-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)acetato de metilo (98 mg, 0.213 mmol) CL/EM (Método g) T_r 1.98 min.; EM *m/z*: 446 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 13.30 (ancho, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Ejemplo Y1: ácido 3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)propanoico

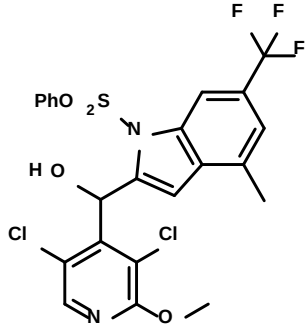


A una solución de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol (Ejemplo X) (150 mg, 0.386 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NaH (23.18 mg, 0.580 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió beta-propiolactona (0.036 ml, 0.580 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se acidificó a pH = 3-4 con una solución 1 N de HCl. El sólido se filtró, se lavó con agua y éter dietílico y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20 % de MeOH en DCM) para dar ácido 3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)propanoico (101 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método g) T_r 1.97 min.; EM *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 12.56 (ancho, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 6Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo Z: 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol

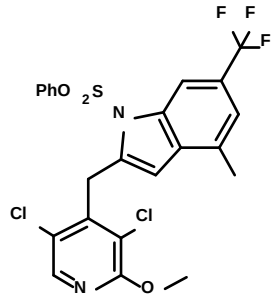


Etapa 1: (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol



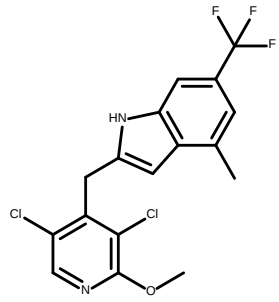
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (3.47 g, 94 %) a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 16) (3 g, 6.80 mmol) y 1-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)prop-2-in-1-ol (Preparación N.º 15) (1.894 g, 8.16 mmol). CL/EM (Método k) T_r 3.59 min.; EM *m/z*: 545 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

Etapa 2: 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



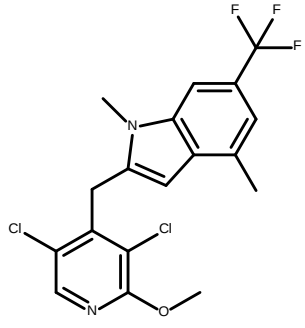
A una solución de (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanol (50 mg, 0.092 mmol) en cloroformo (420 µl) se añadió cloruro de tionilo (19.95 µl, 0.275 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se basificó (pH 8) con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético (420 µl) y se añadió cinc (30.0 mg, 0.458 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se filtró, se lavó con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (50 mg, 94 %) en forma de un sólido de color beige. CL/EM (Método k) T_r 4.19 min.; EM *m/z*: 529 $[M+H]^+$ ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Etapa 3: 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (1.2 g, 86 %) a partir de 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (1.9 g, 3.59 mmol) CL/EM (Método h) T_r 3.45 min.; EM *m/z*: 389 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

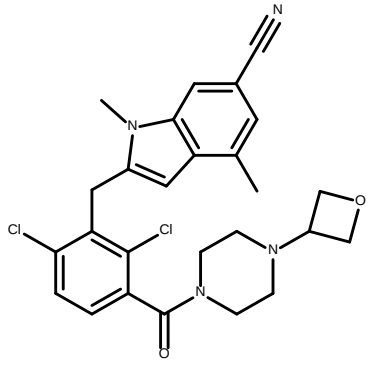
Etapa 4: 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol



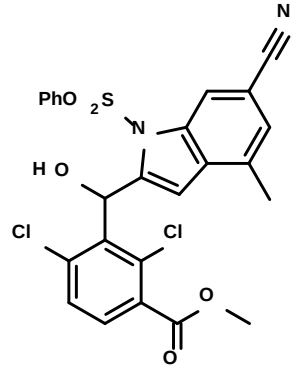
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (963 mg, 77 %) a partir de 2-((3,5-dicloro-2-

metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (1.2 g, 3.08 mmol). CL/EM (Método h) T_r 3.60 min.; EM *m/z*: 403 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.35 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo AA: 2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de metilo

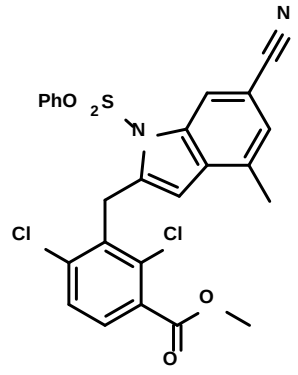


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de metilo (1.32 g, 71 %) en forma de un sólido de color pardo a partir de *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 18) (1.4 g, 3.52

mmol) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (Preparación N.º 1) (1.093 g, 4.22 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.97 min.; EM *m/z*: 587[M-H]$^-$ + CH_3COOH .

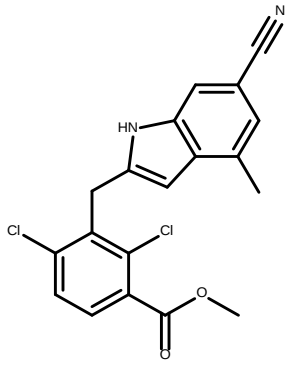
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.02 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.6 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de metilo (1.52 g, 2.87 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.45 min.; EM *m/z*: 513 [M+H]$^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9Hz, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

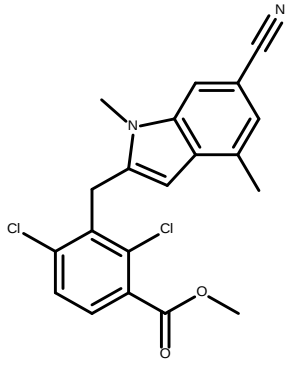
Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (850 mg, 67 %) en forma de un sólido de color pardo a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.6 g, 3.12 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 3.03 min.; EM *m/z*: 373 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.66 (ancho, 1H), 7.76 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo

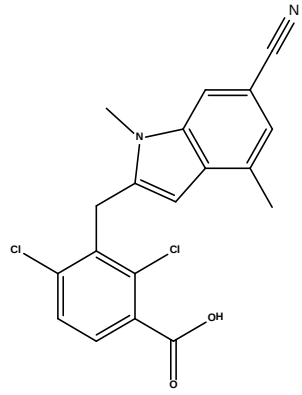


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-

il)metil)benzoato de metilo (660 mg, 75 %) en forma de un sólido de color beige a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (847 mg, 2.27 mmol).

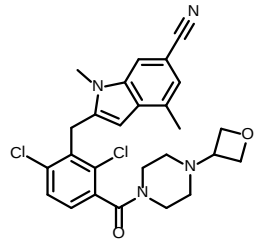
CL/EM (Método k) T_r = 3.29 min.; EM *m/z*: 387 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



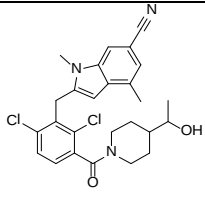
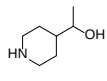
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (660 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (655 mg, 1.69 mmol). CL/EM (Método k) T_r = 2.82 min.; EM *m/z*: 373 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

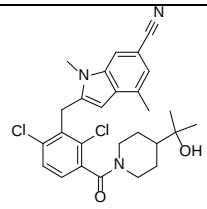
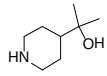
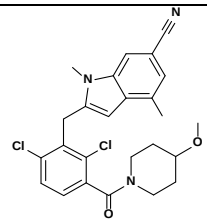
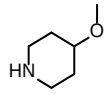
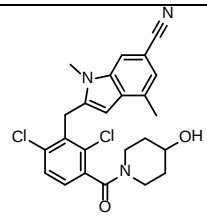
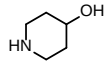
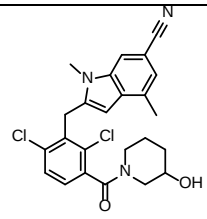
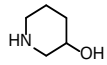
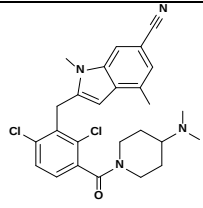
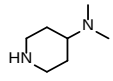
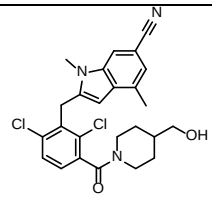
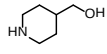
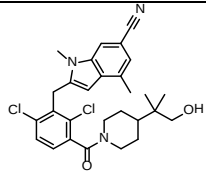
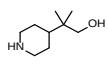
Etapa 6: 2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo

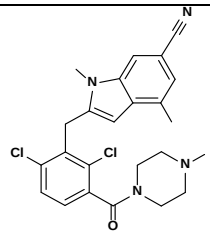
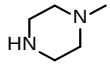
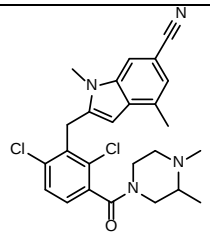
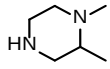
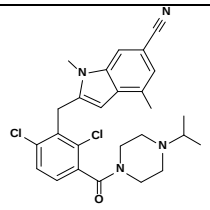
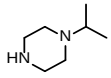
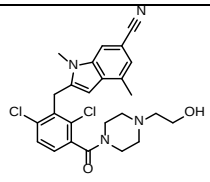
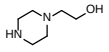
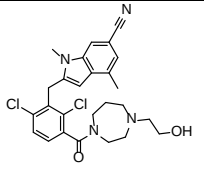
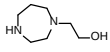
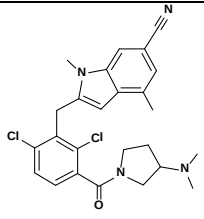
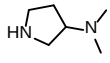
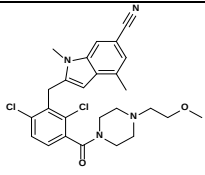
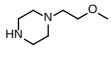


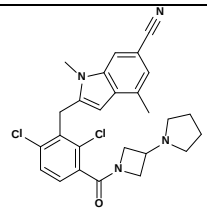
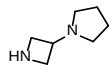
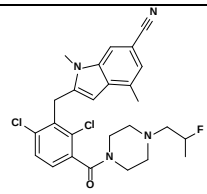
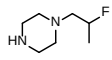
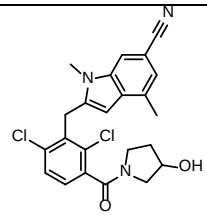
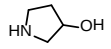
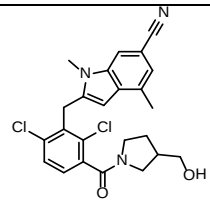
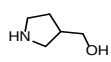
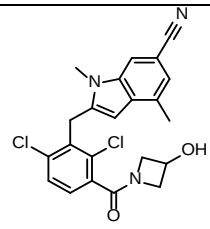
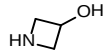
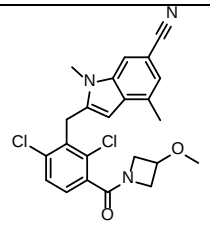
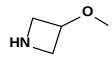
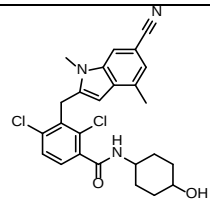
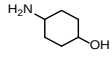
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A.1, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (700 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (600 mg, 1.608 mmol) y 1-(oxetan-3-il)piperazina (260 mg, 1.83 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.47 min.; EM *m/z*: 497 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.47 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (m, 2H).

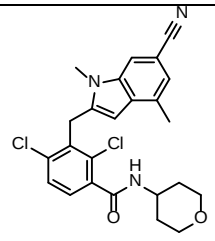
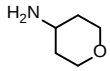
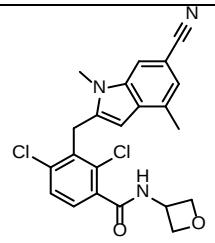
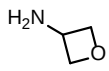
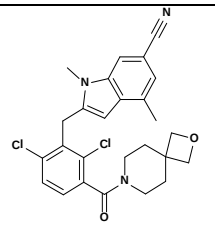
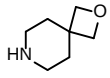
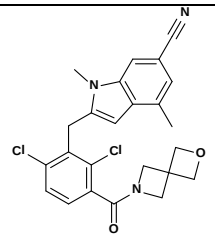
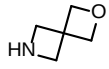
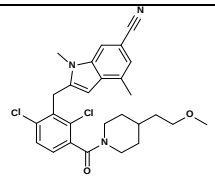
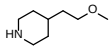
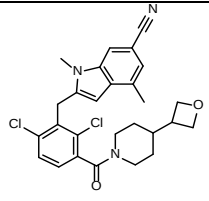
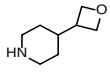
Tabla AA. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo AA, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

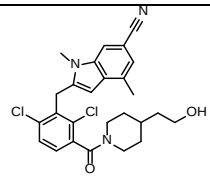
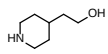
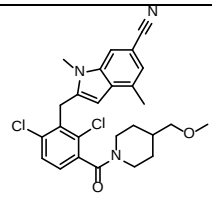
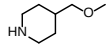
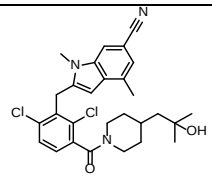
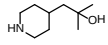
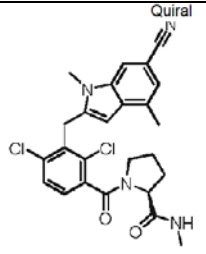
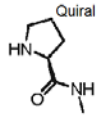
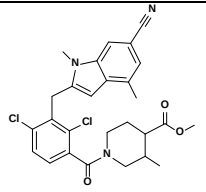
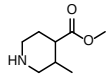
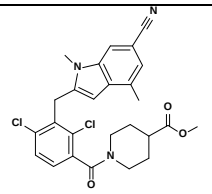
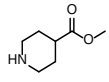
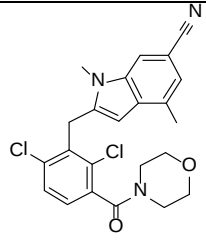
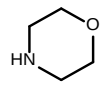
Ejemplo	**Producto**	**amina**	**T_r min (método)**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
AA-1			1.62 (Método g)	484

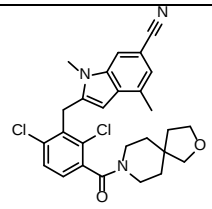
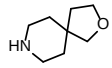
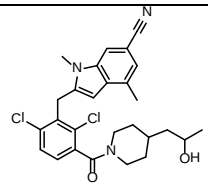
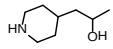
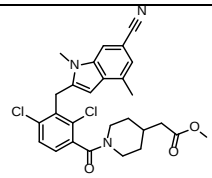
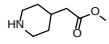
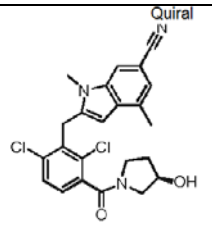
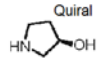
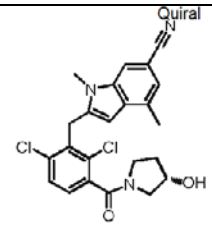
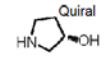
AA-2			1.67 (Método g)	498
AA-3			1.73 (Método g)	470
AA-4			1.51 (Método g)	456
AA-5			1.56 (Método g)	456
AA-6			1.09 (Método g)	483
AA-7			1.55 (Método g)	470
AA-8			1.75 (Método g)	512

AA-9			1.08 (Método g)	455
AA-10			1.10 (Método g)	469
AA-11			1.12 (Método g)	483
AA-12			1.07 (Método g)	485
AA-13			1.08 (Método g)	499
AA-14			1.08 (Método g)	469
AA-15			1.15 (Método g)	499

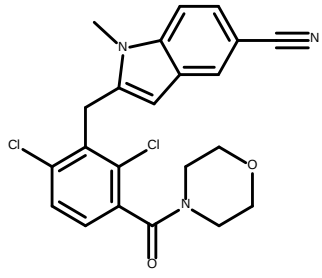
AA-16			1.10 (Método g)	481
AA-17			1.38 (Método g)	501
AA-18			1.49 (Método g)	442
AA-19			1.52 (Método g)	456
AA-20			1.47 (Método g)	428
AA-21			1.65 (Método g)	442
AA-22			1.52 (Método g)	470

AA-23			1.60 (Método g)	456
AA-24			1.52 (Método g)	428
AA-25			1.63 (Método g)	482
AA-26			1.55 (Método g)	454
AA-27			1.85 (Método g)	498
AA-28			1.68 (Método g)	496

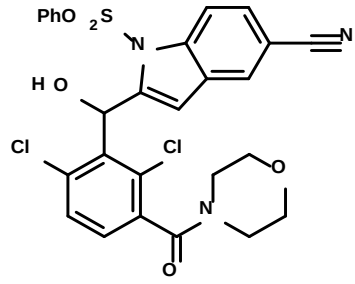
AA-29			1.60 (Método g)	484
AA-30			1.80 (Método g)	484
AA-31			1.74 (Método g)	512
AA-32			1.49 (Método g)	483
AA-33			1.80 (Método g)	512
AA-34			2.85 (Método h)	498
AA-35			1.61 (Método g)	442

AA-36			1.68 (Método g)	496
AA-37			1.63 (Método g)	498
AA-38			2.89 (Método h)	512
AA-39			1.46 min (Método g)	442
AA-40			1.46 min (Método g)	442

Ejemplo AB: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo



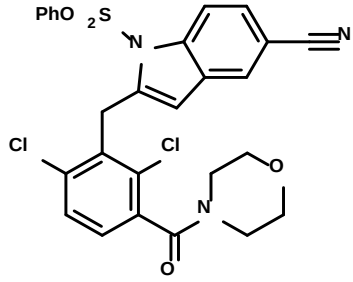
Etapa 1: 2-((2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-5-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se obtuvo 2-((2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (500 mg, 100 %) en forma de un sólido de color pardo a partir de (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (Preparación N.º 3) (319 mg, 1.015 mmol) y *N*-(4-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 19) (300 mg, 0.781 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.52 min.; EM *m/z*: 570 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.14 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H).

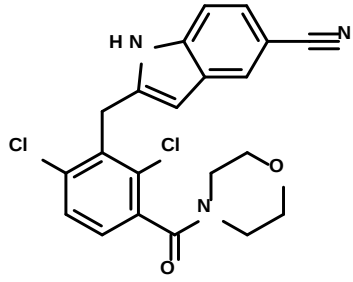
Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-5-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (20 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-((2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (70 mg, 0.123 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.78 min.; EM *m/z*: 554 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.30 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H).

Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1*H*-indolo-5-carbonitrilo

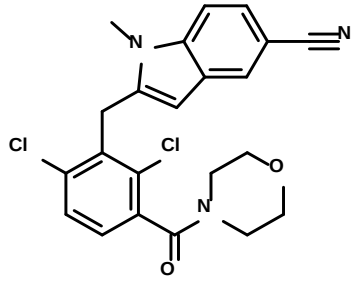


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (465 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo a

partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (670 mg, 1.208 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.40 min.; EM *m/z*: 414 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.70 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H).

Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo:

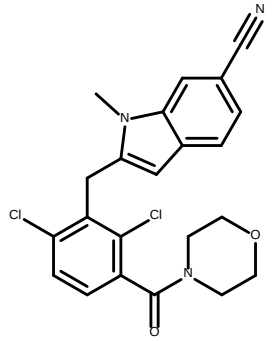


Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (115 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (200 mg, 0.483 mmol).

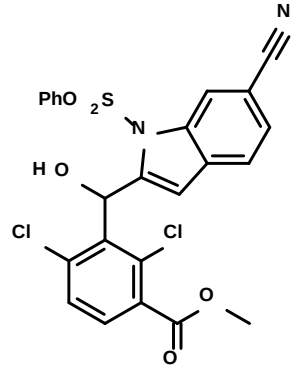
CL/EM (Método g) T_r = 1.49 min.; EM *m/z*: 428 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.90 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.19 (m, 2H).

Ejemplo AC: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo

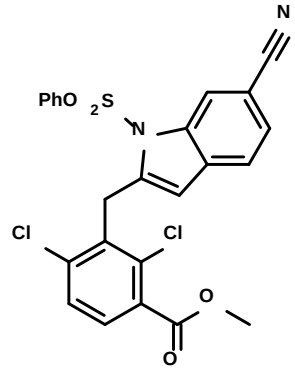


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de metilo



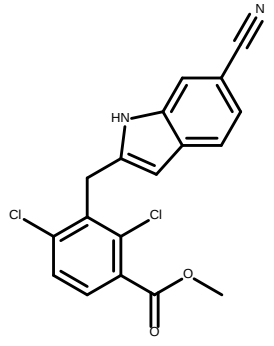
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de metilo (715 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de *N*-(5-ciano-2-yodofenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 20) (600 mg, 1.562 mmol) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (Preparación N.º 1) (445 mg, 1.718 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.87 min.; EM *m/z*: 573 $[M-H]^-$ +CH_3COOH ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.40 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 3Hz, 6Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



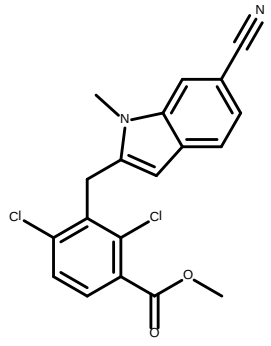
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (400 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de metilo (400 mg, 0.776 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.39 min.; EM *m/z*: 497 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9Hz, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.68 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



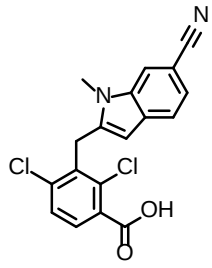
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (213 mg, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (400 mg, 0.801 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.93 min.; EM *m/z*: 359 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.65 (ancho, 1H), 7.79 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (210 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (210 mg, 0.585 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.04 min.; EM *m/z*: 373 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

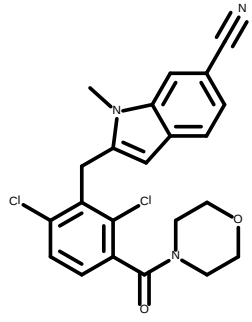
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (170 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (200 mg, 0.536 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.61 min.; EM *m/z*: 359 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.08 (d, *J* = 3Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 3Hz, 9Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

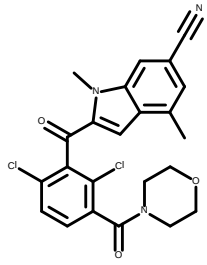
Etapa 6: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo:



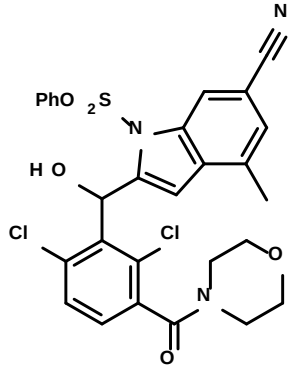
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-

indolo-6-carbonitrilo (100 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (165 mg, 0.459 mmol) y morfolina (80 mg, 0.92 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.53 min.; EM *m/z*: 428 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 8.08 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 3Hz, 8Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.18 (m, 2H).

Ejemplo AD: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo

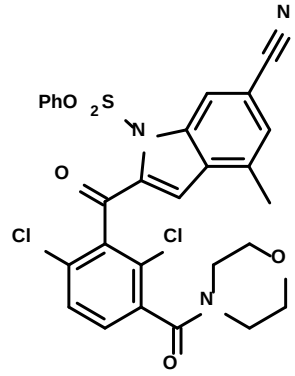


Etapa 1: 2-((2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al ejemplo A, Etapa 1, se obtuvo 2-((2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (3 g, 41 %) en forma de un sólido de color naranja a partir de *N*-(2-bromo-5-ciano-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 46) (3.6 g, 10.25 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (Preparación N.º 3) (4.83 g, 15.38 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.60 min.; EM *m/z*: 584 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz): δ 8.30 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 6.43 y 6.31 (s, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo

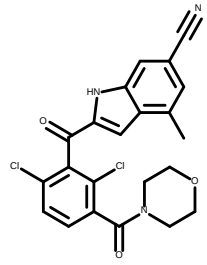


A una solución de 2-((2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (321 mg, 0.549 mmol) en DCM (5 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (2.284 ml, 1.098 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se filtró y se lavó con ACN. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada

de $NaHCO_3$ y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio; después se concentró para dar 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (252 mg, 72 %). CL/EM (Método h) T_r = 2.79 min.; EM *m/z*: 582 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.53 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

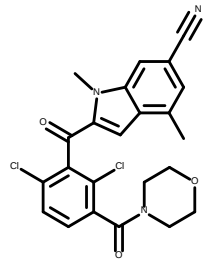
Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-4-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-4-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (165 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (250 mg, 0.429 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.34 min.; EM *m/z*: 442 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 12.72 (ancho, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7.33 y 7.12 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

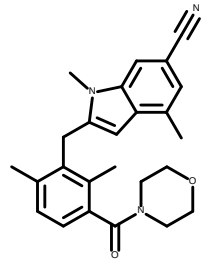
Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo:



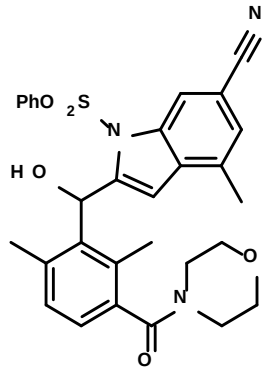
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (49 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-4-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (160 mg, 0.362 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.58 min.; EM *m/z*: 456 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.30 y 7.10 (ancho, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

Ejemplo AE: 2-(2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



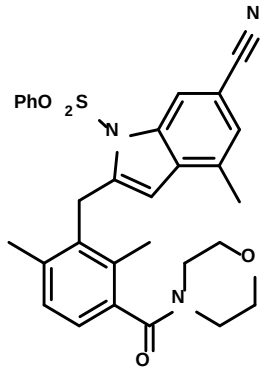
Etapa 1: 2-((2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se obtuvo 2-((2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (730 mg, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo a partir de *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 18) (730 mg, 1.833 mmol) y (3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (Preparación N.º 4) (601 mg, 2.2 mmol).

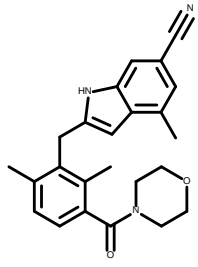
CL/EM (Método h) T_r = 2.66min.; EM *m/z*: 544 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.24 (d, *J* = 9Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 9Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 9Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.78 y 6.72 (s, 1H), 6.80 y 6.42 (s, 1H), 6.30 (ancho, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.36 y 2.39 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



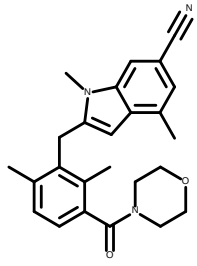
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se obtuvo 2-(2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (700 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-((2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)indolin-6-carbonitrilo (725 mg, 1.329 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.94 min.; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.39 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo 2-(2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (380 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-(2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (700 mg, 1.327 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.52min.; EM *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.56 (ancho, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 6Hz, 1H), 5.83 (s,1H), 4.18 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

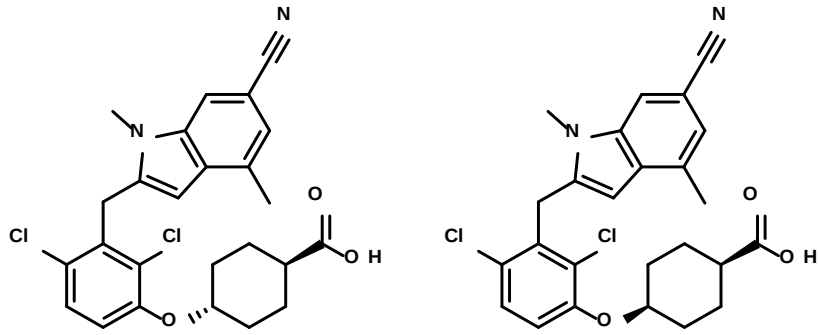
Etapa 4: **2-(2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo**



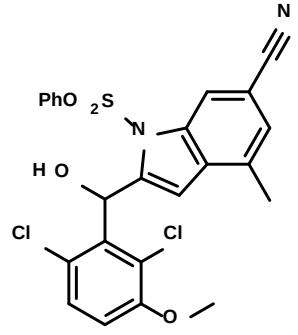
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se obtuvo 2-(2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (70 mg, 33 %) en forma de un sólido de color rosa a partir de 2-(2,6-dimetil-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (200 mg, 0.516 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.56min.; EM *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.90 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

Ejemplo AF: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

Ejemplo AF1: ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico



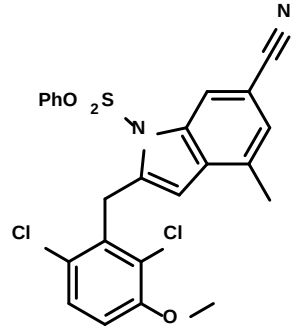
Etapa 1: 2-((2,6-dicloro-3-metoxifenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se obtuvo 2-((2,6-dicloro-3-metoxifenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (2.25 g, 67 %) en forma de un sólido de color beige a partir de 1-(2,6-dicloro-3-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (Preparación N.º 7) (1.810 g, 7.83 mmol) y *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 18) (2.4 g, 6.03 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.99min.; EM *m/z*: 559 $[M-H]^-$ $+CH_3COOH$.

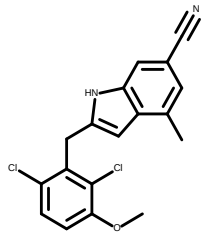
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 3Hz, 6Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (1.99 g, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-((2,6-dicloro-3-metoxifenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (2.2 g, 4.39 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.50min.; EM *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.36 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.79 (t, *J* = 9Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 9Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 9H, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

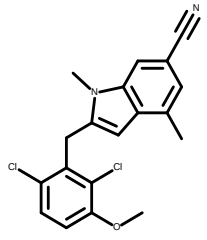
Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (1.22 g, 78 %) en forma de un sólido de color beige a partir de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (1.99 g, 4.10 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 3.10min.; EM *m/z*: 345 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.61 (ancho, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

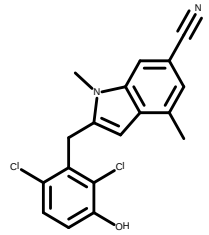
Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (1.20 g, 80 %) se obtuvo en forma de un sólido de color rosa a partir de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-4-metil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (1.2 g, 3.48 mmol) CL/EM (Método g) T_r = 1.96 min.; EM *m/z*: 359 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9Hz, 1H),

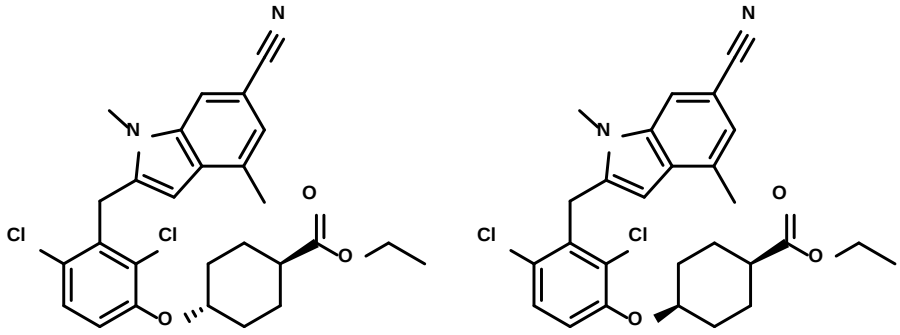
7.21 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

Etapa 5: 2-(2,6-dicloro-3-hidroxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo X, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-hidroxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (63 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-(2,6-dicloro-3-metoxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (200 mg, 0.557 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.71 min.; EM *m/z*: 345 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 10.58 (ancho, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

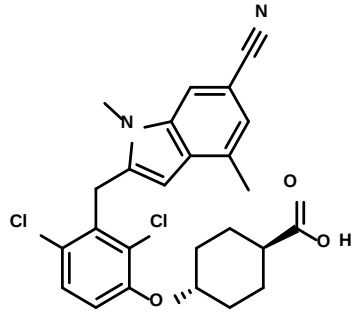
Etapa 6: *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo y *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo



A una solución de 4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (descrito en el documento WO2011/035159) (75 mg, 0.300 mmol) en DMSO (0.5 ml) se añadió 2-(2,6-dicloro-3-hidroxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (100 mg, 0.290 mmol) y carbonato de cesio (123 mg, 0.377 mmol) en DMSO (0.5 ml). La reacción se agitó a 90°C durante 26 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (15 mg, 10 %) CL/EM (Método k) T_r = 4.04 min.; EM *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.16 (m, 3H) y *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (26 mg, 18 %) en forma de un sólidos de color blanco. CL/EM (Método k) T_r = 4.04 min.; EM *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ

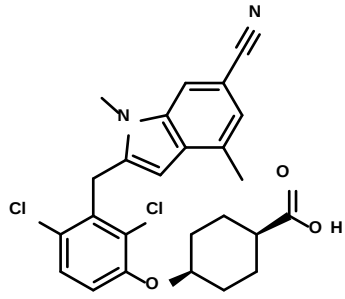
7.91 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.16 (m, 3H).

Etapa 7: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (16.5 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (37 mg, 0.074 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.87 min.; EM *m/z*: 471 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500 Mhz): δ 12.12 (ancho, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.49 (m, 4H).

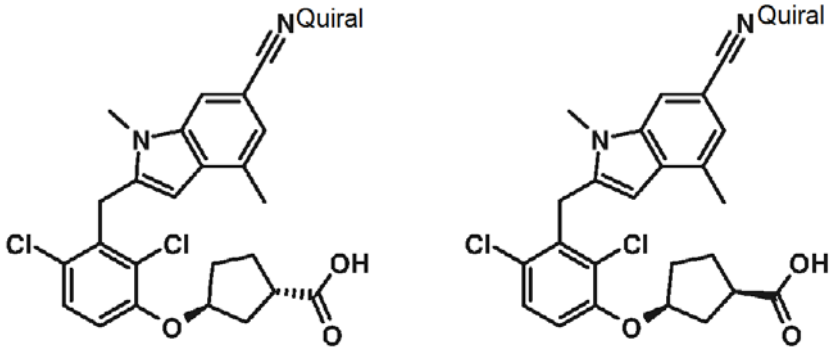
Etapa 7a: ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico



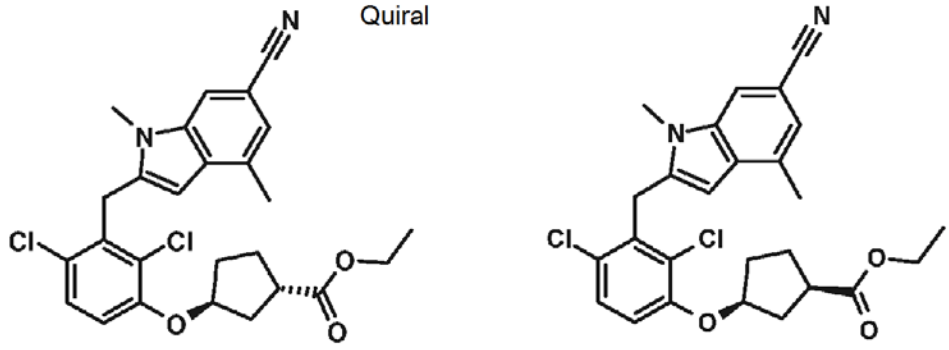
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (14.5 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (26 mg, 0.052 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.89 min.; EM *m/z*: 471 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500 Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.69 (m, 4H).

Ejemplo AG: ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico

Ejemplo AG1: ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico



Etapa 1: *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo y *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo



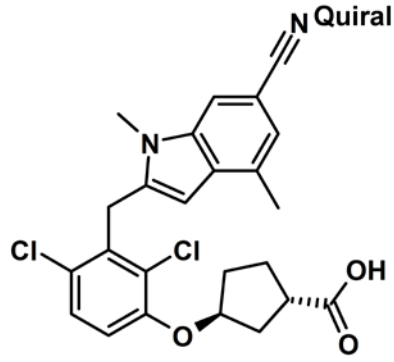
Usando un procedimiento similar al Ejemplo AF, Etapa 6, se obtuvieron *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (52 mg, 32 %) CL/EM (Método h) T_r = 3.62 min.; EM *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.07 (c, *J* = 6Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 6Hz, 3H);

y *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (15mg, 9 %) a partir de 2-(2,6-dicloro-3-hidroxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (Ejemplo AF, Etapa 5) (100 mg, 0.290 mmol) y 3-((metilsulfonil)oxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (Preparación N.º 12) (90mg, 0.381 mmol)

CL/EM (Método h) T_r = 3.54 min.; EM *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.20 (d, *J*

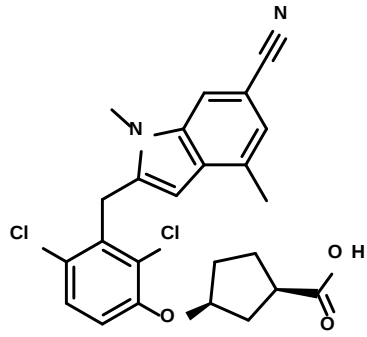
= 9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.01 (c, *J* = 6Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1,10 (t, *J* = 6Hz, 3H).

Etapa 2: ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico (35 mg, 48 %) a partir de *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (73 mg, 0.150 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.85 min.; EM *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500 Mhz): δ 12.21 (ancho, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1;80 (m, 2H).

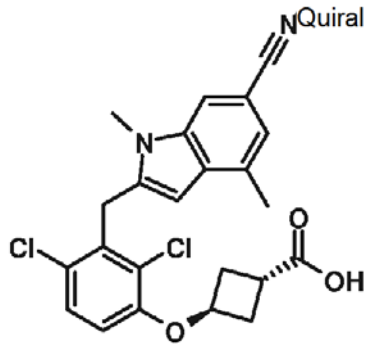
Etapa 2a: ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico

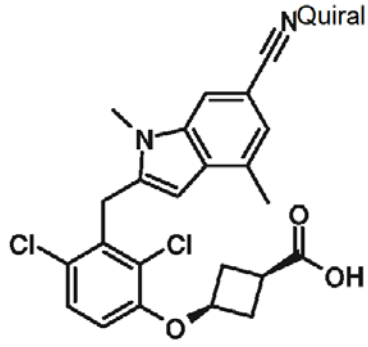


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico (5 mg, 21 %) a partir de *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (24 mg, 0.049 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.83 min.; EM *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500 Mhz): δ 12.15 (ancho, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.94 (m, 5H).

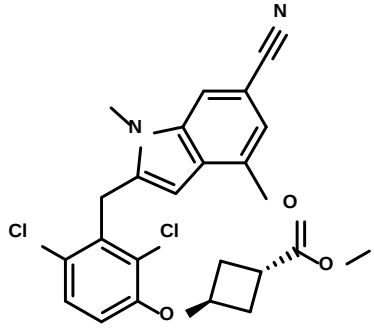
Ejemplo AH: ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico

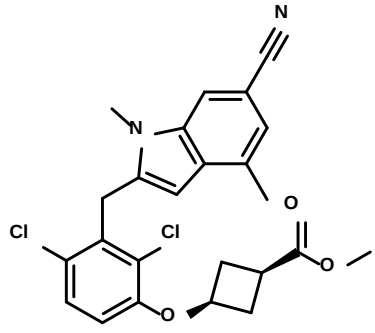
Ejemplo AH1: ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico





Etapa 1: *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de etilo y *cis*- 3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de etilo



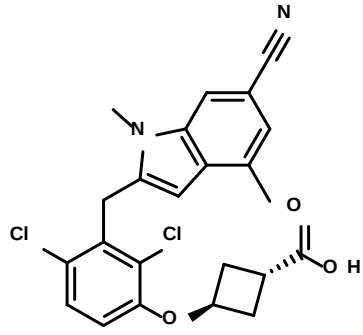


Usando un procedimiento similar al Ejemplo AF, Etapa 6, se obtuvieron *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (200 mg, 29 %)

CL/EM (Método h) T_r = 3.37 min.; EM *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H) y ***cis*- 3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo** (75 mg, 11 %)

CL/EM (Método h) T_r = 3.30 min.; EM *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (m, 2H) a partir de 2-(2,6-dicloro-3-hidroxibencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (Ejemplo AF, Etapa 5) (400 mg, 1.16 mmol) y 3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (descrito en el documento WO2011/035159) (314 mg, 1.50 mmol).

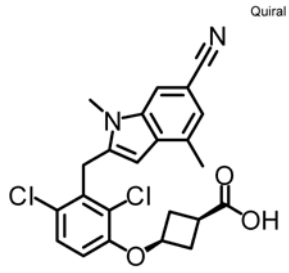
Etapa 2: ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico (130 mg, 71 %) a partir de *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (180 mg, 0.38 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.79 min.; EM *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 12.40 (ancho, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H),

4.96 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

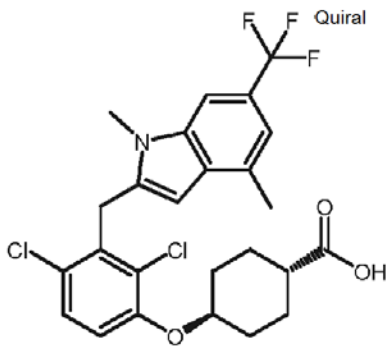
Etapa 2a: ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico

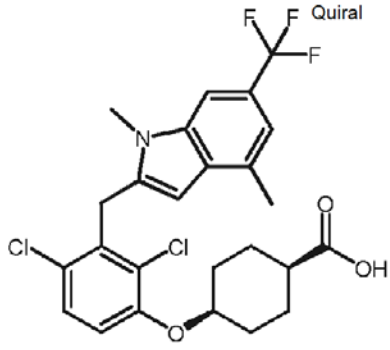


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxílico (35 mg, 44 %) a partir de *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (70 mg, 0.15 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.76 min.; EM *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 12.34 (ancho, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.77 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (m, 2H).

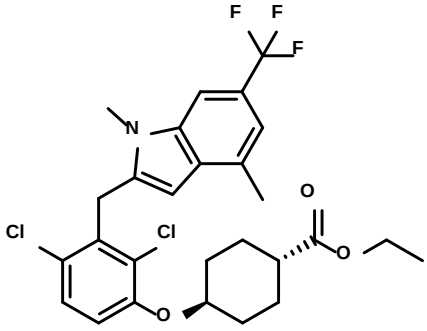
Ejemplo AI: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

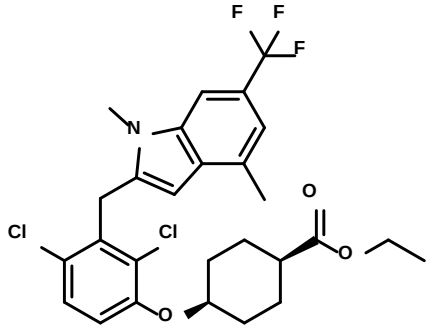
Ejemplo AI1: ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico





Etapa 1: *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo y *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

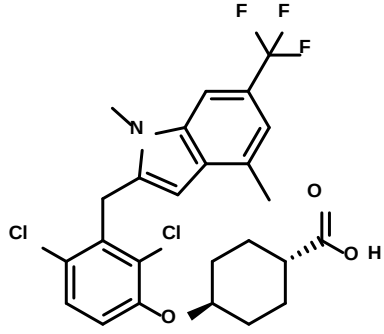




Usando un procedimiento similar al Ejemplo AF, Etapa 6, se prepararon *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (48 mg, 14 %) CL/EM (Método h) T_r = 3.99 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.40 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.32 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.52 (m, 4H), 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3H) y *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-

il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (70 mg, 25 %) CL/EM (Método h) T_r = 3.96 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.05 (c, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.30 (s, 1H), 2.36 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol (200 mg, 0.51 mmol) (Ejemplo X) y 4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (193 mg, 0.77 mmol).

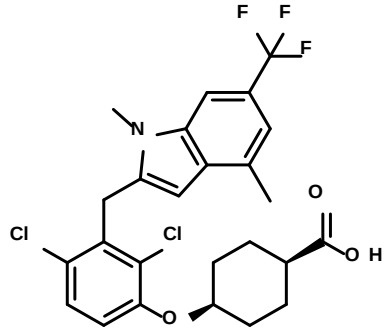
Etapa 7: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (13 mg, 28 %) a partir de *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (48 mg, 0.088 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 2.12 min.; EM *m/z*: 514 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.15 (ancho 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.46 (m,

1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 149 (m, 4H).

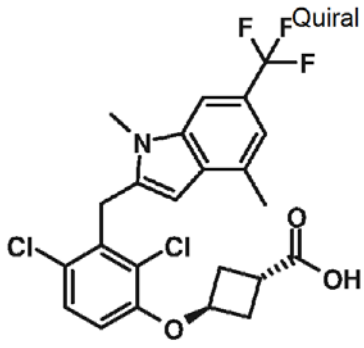
Etapa 7a: ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

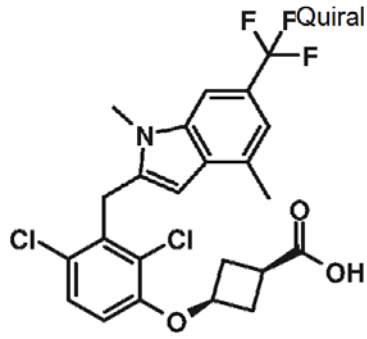


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (23 mg, 46 %) a partir de *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (52 mg, 0.096 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 2.11 min.; EM *m/z*: 514 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.08 (ancho, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 1.87 (ancho, 2H), 1.78 (t, *J*=10.2 Hz, 2H), 1.61-1.74 (m, 4H).

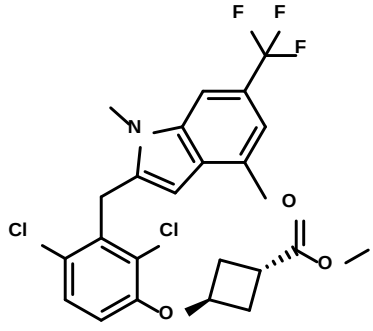
Ejemplo AJ: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

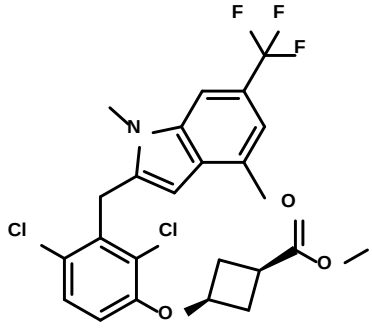
Ejemplo AJ1: ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico





Etapa 1: *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo y *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



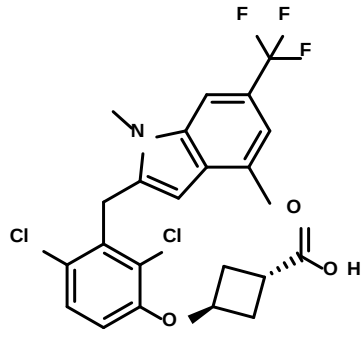


Usando un procedimiento similar al Ejemplo AF, Etapa 6, se prepararon *trans* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (200 mg, 63 %)

CL/EM (Método h) T_r = 3.72 min.; EM *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H) y *cis* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo

CL/EM (Método h) T_r = 3.65 min.; EM *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.86 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (m, 2H) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol (Ejemplo AI, Etapa 5) (200 mg, 0.51 mmol) y 3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (161 mg, 0.77 mmol).

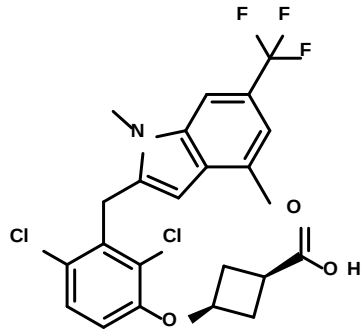
Etapa 2: ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido *trans*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (125 mg, 98 %) a partir de *trans* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (130 mg, 0.26 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 2.05 min.; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.36 (ancho, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H),

4.95 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

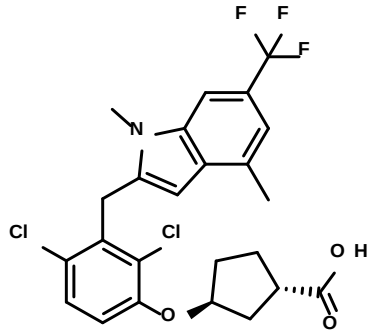
Etapa 2a: ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

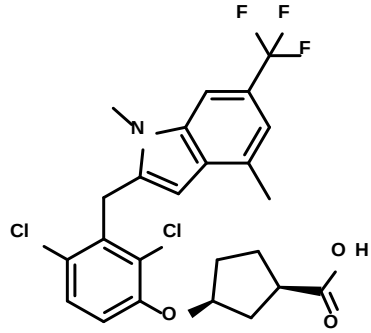


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido *cis*-4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (25 mg, 70 %) a partir de *cis* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (33 mg, 0.066 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 2.02 min.; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.35 (ancho, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.76 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (m, 2H).

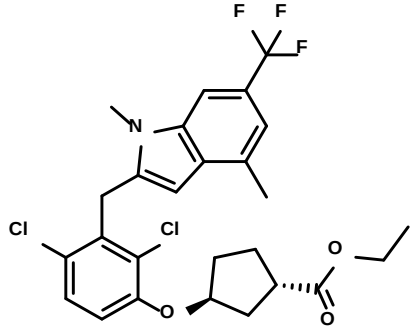
Ejemplo AK: ácido *trans* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico

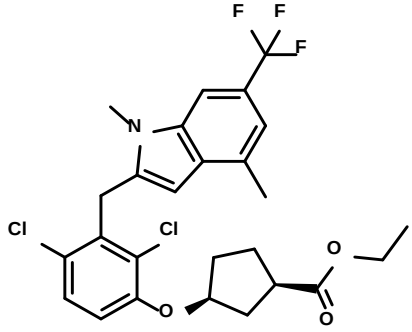
Ejemplo AK1: ácido *cis* -3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico





Etapa 1: *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo y *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo





Usando un procedimiento similar al Ejemplo AF, Etapa 6, se prepararon *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (125 mg, 46 %)

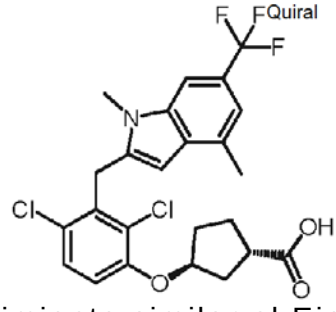
CL/EM (Método h) T_r = 3.94 min.; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (c, *J*= 7.1Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.10

(m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.20 (t, *J*= 7.1Hz, 3H) y *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (55 mg, 20 %) (que contiene un 20 % del isómero trans)

CL/EM (Método h) T_r = 3.86 min.; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.02 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.32 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 1.11 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)

a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenol (Ejemplo AI, Etapa 5) (200 mg, 0.51 mmol) y 3-((metilsulfonil)oxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (Preparación N.º 12) (183 mg, 0.77 mmol).

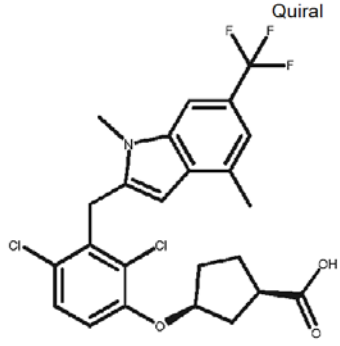
Etapa 2: ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico (80 mg, 68 %) a partir de *trans*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (122 mg, 0.23 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 2.09 min.; EM *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^{1}H

RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.21 (ancho, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.81 (m, 2H).

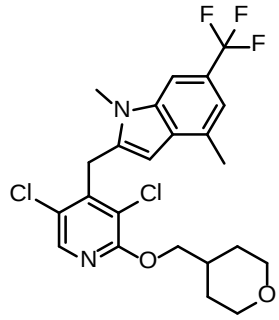
Etapa 2a: ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico



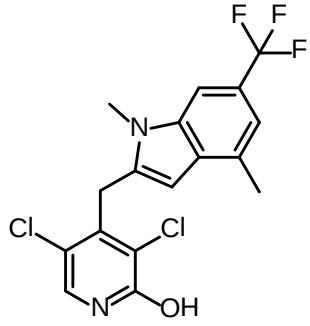
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxílico (18 mg, 34 %) (que contiene un 20 % de isómero *trans*) a partir de *cis*-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (52 mg, 0.098 mmol).

CL/EM (Método g) T_r = 2.07 min.; EM *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.14 (ancho, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 1.92 (m, 5H).

Ejemplo AL: 2-((3,5-dicloro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol

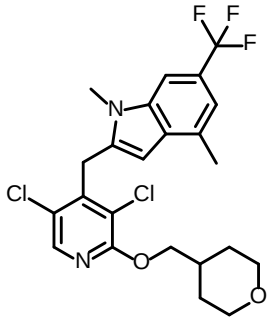


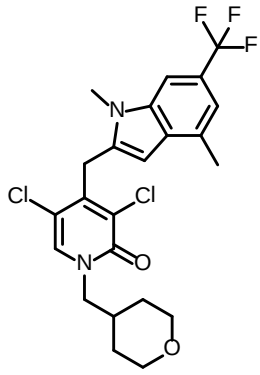
Etapa 1: 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-ol



Usando un procedimiento similar al Ejemplo X, se preparó 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-ol (716 mg, 100 %) a partir de 2-((3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (ejemplo Z, etapa 4) (647 mg, 1.6 mmol).CL/EM (Método h) T_r = 2.68 min.; EM *m/z*: 389 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 12.60 (ancho, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

Etapa 2: 2-((3,5-dicloro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol y 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona

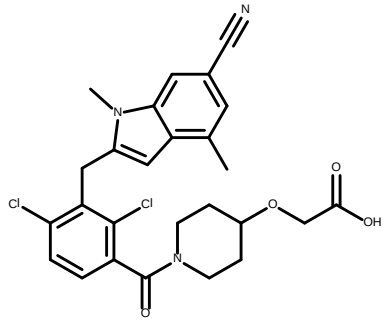




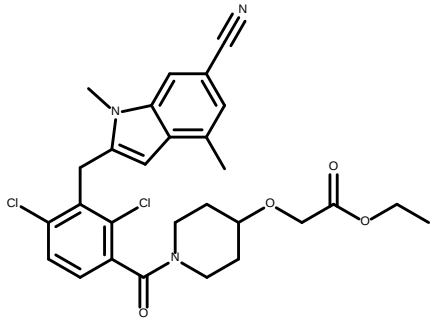
A una solución de 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-ol (200 mg, 0.514 mmol) en DMF (2.6 ml) se añadió carbonato potásico (284 mg, 2.056 mmol) y 4-(bromometil)tetrahidropirano (0.135 ml, 1.028 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-100 % de EtOAc en DCM) después por CLEM preparativa para dar 2-((3,5-dicloro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metil)-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (108 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco CL/EM (Método g) T_r = 2.26 min.; EM *m/z*: 487 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.32 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.24 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.39 (m, 2H) y 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona (46 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM

(Método g) T_r = 1.84 min.; EM *m/z*: 487 $[M+H]^+$ ^1H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.82-3.95 (m, 7H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

Ejemplo AM: ácido 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acético



Etapa 1: 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acetato de etilo

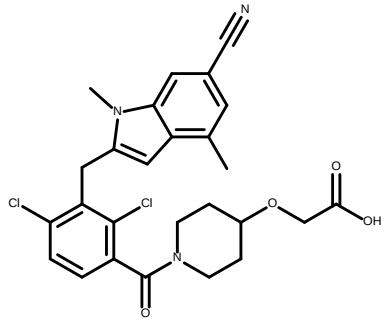


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acetato de etilo (337 mg, 88 %) en forma de un aceite de color naranja a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo AA, Etapa 5) (150 mg, 0.402 mmol) y clorhidrato de *N*-1-((etilimino)metileno)-

*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (100 mg, 0.52 mmol) y se usó en bruto en la siguiente etapa.

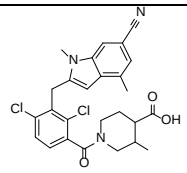
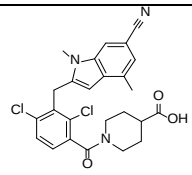
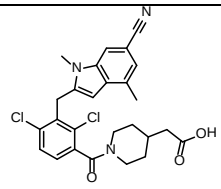
CL/EM (Método h) T_r = 2.90 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acético

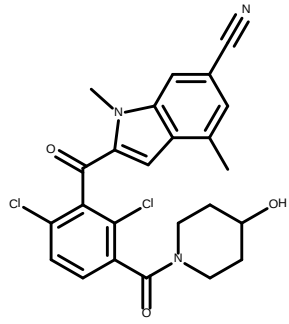


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acético (33 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-((1-(2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)oxi)acetato de etilo (336 mg, 0.353 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.52 min.; EM *m/z*: 514 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 12.57 (ancho, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.46 y 7.42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.05 y 4.03 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H).

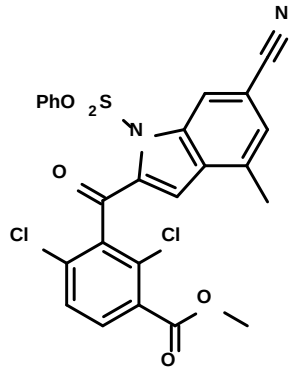
Tabla AM. Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento partiendo de los ésteres adecuados de la Tabla AA.

Ejemplo	Estructura	Éster de partida	T_r min (Método g)	*m/z* IEN+ $(M+H)^+$
AM-1		AA-33	1.60	498
AM-2		AA-34	1.56	484
AM-3		AA-38	1.55	498

Ejemplo AN: 2-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo

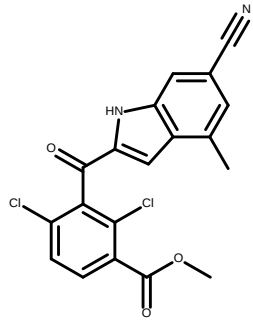


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo AD, Etapa 2, se obtuvo 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (5.98 g, 100 %) en forma de una espuma de color beige a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de metilo (Ejemplo AA, Etapa 1) (6 g, 11.33 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.57 min.; EM *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.68-7.91 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

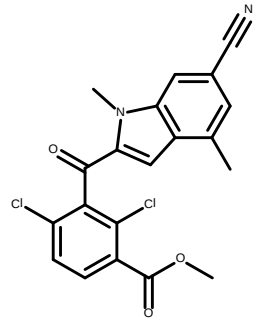
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (3.32 g, 76 %) en forma de una espuma

de color beige a partir de 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (5.98 g, 11.34 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.33 min.; EM *m/z*: 387 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 12.72 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

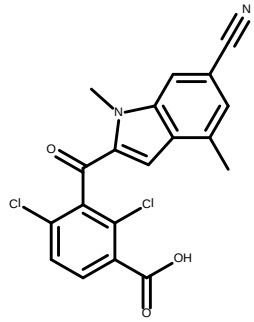
Etapa 3: 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (3.34 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2,4-dicloro-3-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (3.32 g, 8.57 mmol).

CL/EM (Método i) T_r = 2.49 min.; EM *m/z*: 401 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

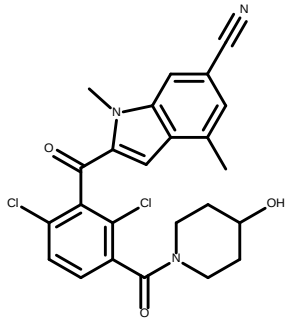
Etapa 4: ácido 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoico (3.22 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (3.34 g, 8.32 mmol).

CL/EM (Método i) T_r = 2.12 min.; EM *m/z*: 387 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

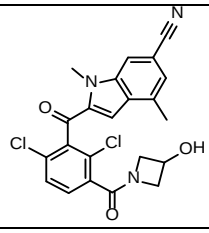
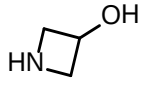
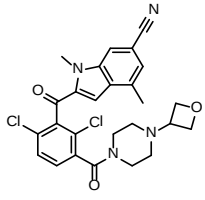
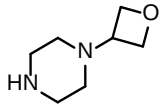
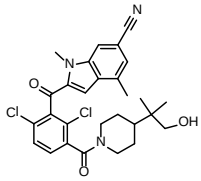
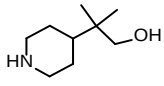
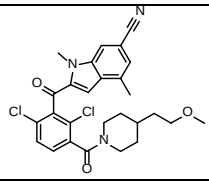
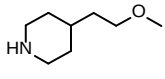
Etapa 5: 2-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo

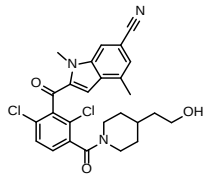
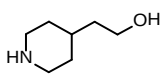
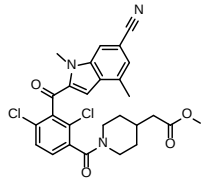
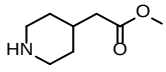


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (101 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoico (100 mg, 0.26 mmol) y

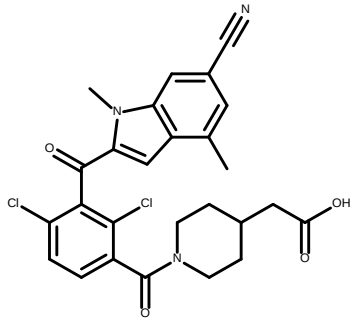
piperidin-4-ol (39 mg, 0.38 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.47 min.; EM *m/z*: 470 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.20 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 y 7.07 (m, 1H), 4.81 y 4.76 (m, 1H), 4.20 y 4.19 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.35 (m, 2H).

Tabla AN. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoico (Ejemplo AN, Etapa 4) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
AN-1			1.43 (Método g)	442
AN-2			1.42 (Método g)	511
AN-3			1.70 (Método g)	526
AN-4			1.80 (Método	512

			g)	
AN-5			1.56 (Método g)	498
AN-6			2.36 (Método i)	526

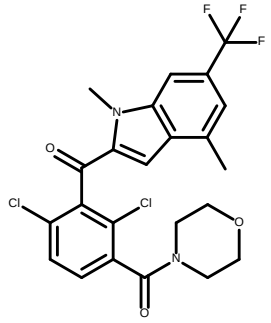
Ejemplo AO: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



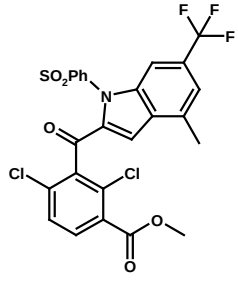
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (107 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (Tabla AN, Ejemplo AN-6) (116 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.54 min.; EM *m/z*: 512 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.12 (ancho., 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 y 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.01-7.26 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.20 y 4.19 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.48 (m, 3H), 2.19

(m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo AP: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona

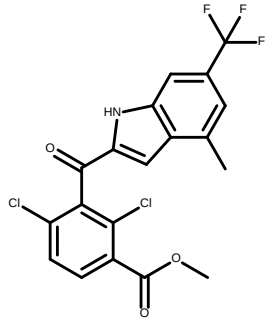


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo AD, Etapa 2, se obtuvo 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (5.88 g, 100 %) en forma de una espuma de color beige a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (ejemplo A, etapa 1) (5.9 g, 10.3 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.80 min.; EM *m/z*: 570 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.37 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

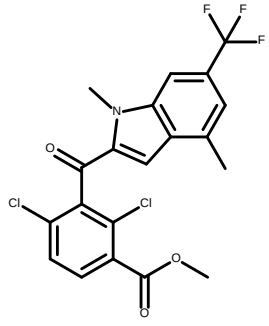
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (4 g, 79 %) en forma de una espuma incolora a partir de 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (5.88 g, 10.3 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.59min.; EM *m/z*: 430 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 12.64 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

Etapa 3: 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo

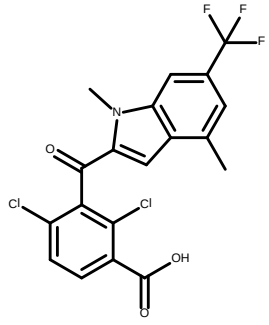


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-

carbonil)benzoato de metilo (2.45 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2,4-dicloro-3-(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (2.58 g, 6 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.75 min.; EM *m/z*: 444 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.02 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

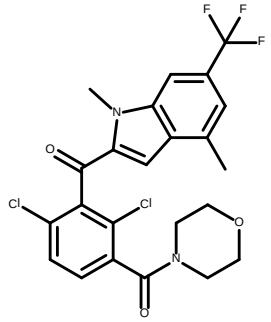
Etapa 4: ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoico (2.37 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (2.45 g, 5.52 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.42 min.; EM *m/z*: 430 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.84 (ancho, 1H), 7.99 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Etapa 5: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona

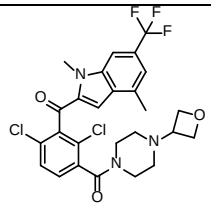
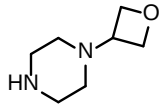
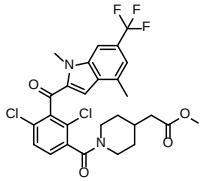
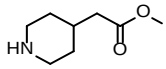
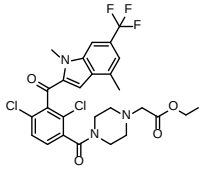
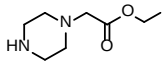
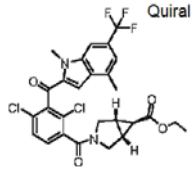
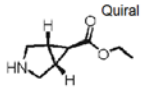
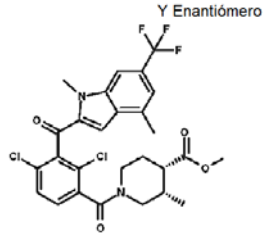
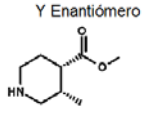
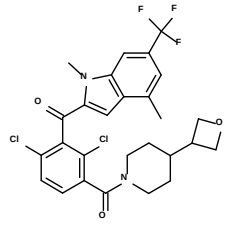
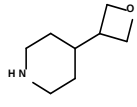
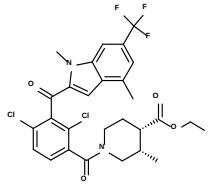
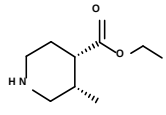


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se obtuvo (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (101 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoico (100 mg, 0.23 mmol) y morfolina (26.3 mg, 0.30 mmol).

CL/EM (Método g) T_r = 1.87 min.; EM *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.30 y 7.09 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

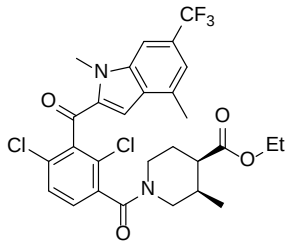
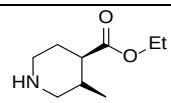
Tabla AP. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoico (Ejemplo AP, Etapa 4) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**

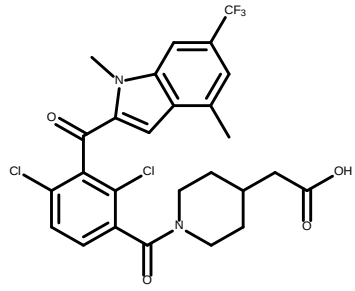
AP-1			1.72 (Método g)	554
AP-2			2.63 (Método i)	569
AP-3			2.66 (Método i)	584
AP-4			2.65 (Método i)	567
AP-5			2.66 (Método i)	569
AP-6			1.93 (Método g)	553
AP-7			2.73 (Método i)	583

(cis racémico)

Preparaci

		ón N.º 83		
AP-8		 Preparación 84	2.73 (Método i)	583

Ejemplo AQ: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

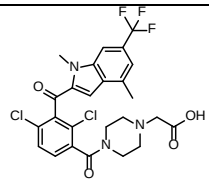
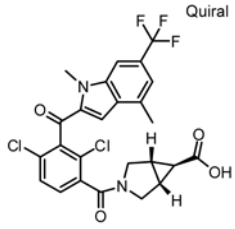
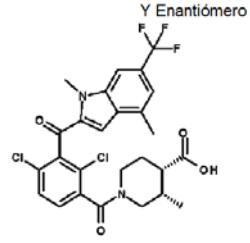
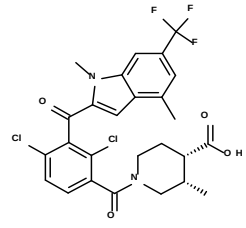


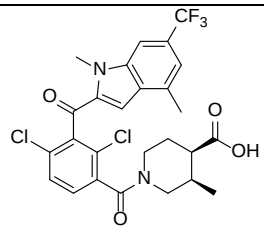
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (108 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoico (Ejemplo AP, Etapa 4) (100 mg, 0.23 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.80 min.; EM *m/z*: 555 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 y 7.57 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.24-7.00 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.23 y 4.22 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.81 (m,

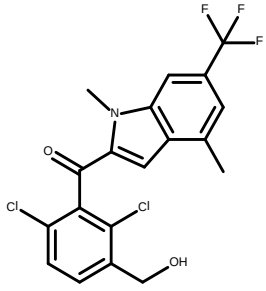
1H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Tabla AQ. Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento, partiendo de los ésteres adecuados (como se describe en la Tabla AP).

Ejemplo n.º	**Producto**	Éster	**T_r min (Método g)**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
AQ-1		AP-3	1.50	556
AQ-2	 Quiral	AP-4	1.76	539
AQ-3 (racemic)	 Y Enantiómero	AP-5	1.82 (método g)	555
AQ-4		AP-7	1.85 (método g)	555

AQ-5		AP-8	1.74 (método i)	555

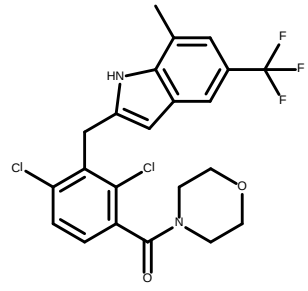
Ejemplo AR: (2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona



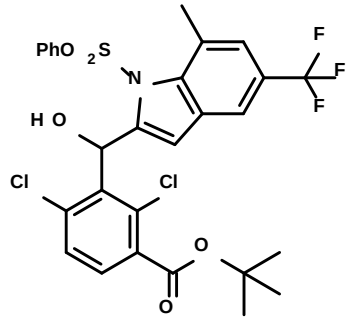
A una solución de 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)benzoato de metilo (Ejemplo AP, Etapa 3) (250 mg, 0.563 mmol) en EtOHMeOH (10 ml) se añadió, a temperatura ambiente, tetrahidroborato sódico (63.9 mg, 1.688 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más cantidad de tetrahidroborato sódico (63.9 mg, 1.688 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por CLEM preparativa para dar (2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanona (71 mg, 29 %). CL/EM (Método g) T_r = 1.92 min.; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.62 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo AS: (2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



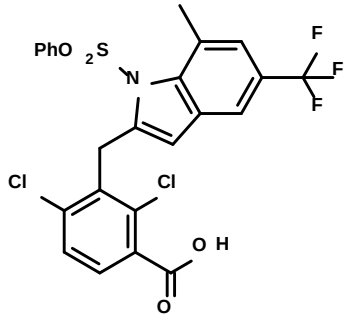
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se obtuvo 2,4-dicloro-3-(hidroxi(7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (1.75 g, 49 %) en forma de una resina de color naranja a partir de *N*-(2-yodo-6-metil-4-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 34) (2 g, 4.53 mmol) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de *terc*-butilo (Preparación N.º 33) (1.23g, 4.08 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.84 min.; EM *m/z*: 672 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^{1}H RMN

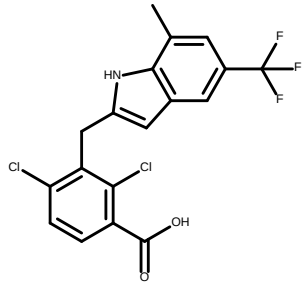
(DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.60 (m, 8H), 7.44 (s, 1H), 6.97 (dd, *J*=5.9 y 1.5Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (800 mg, 52 %) en forma de un polvo de color amarillo a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (1.7 g, 2.77 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.67 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.51-7.80 (m, 6H), 7.40 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).

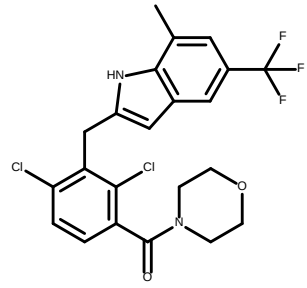
Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (620 mg, 99 %) en forma de un polvo de color naranja a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (800 mg, 1.47 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.37 min.; EM *m/z*: 402 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

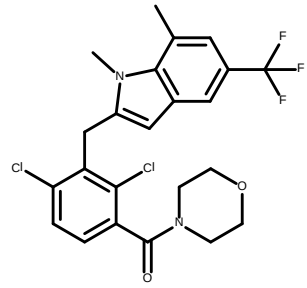


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo (2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (95 mg, 20 %) en forma de un polvo de color naranja a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (400 mg, 0.99 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.79 min.; EM *m/z*: 471 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 11.56 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.80 (m,

1H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.54 (s, 3H).

Ejemplo AT: (2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



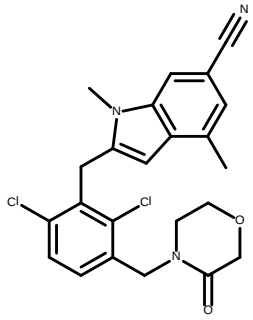
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo (2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (48 mg, 63 %) en forma de un polvo de color beige a partir de (2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (ejemplo AS, etapa 4) (70 mg, 0.149 mmol).

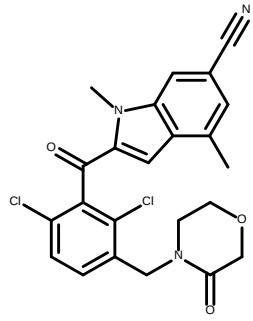
CL/EM (Método g) T_r = 1.88 min.; EM *m/z*: 485 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.83 (s, 3H).

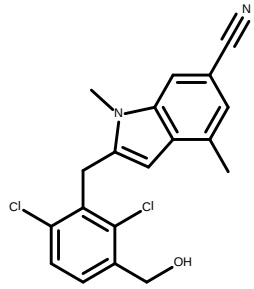
Ejemplo AU: 2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo

Ejemplo AU1: 2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo





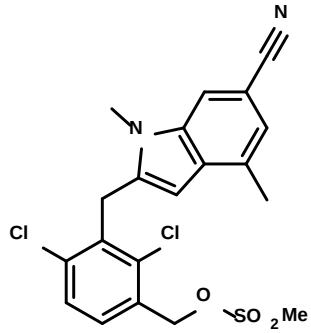
Etapa 1: 2-(2,6-dicloro-3-(hidroximetil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (Ejemplo AA, Etapa 4) (300 mg, 0.775 mmol) en THF (10 ml) se añadió borohidruro de litio (1.162 ml, 2.32 mmol) (2 M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más borohidruro de litio (0.5 ml, 1.17 mmol) (2 M en THF) y la mezcla se agitó a 50 ºC durante una hora, después se enfrió a 0 ºC y se inactivó lentamente mediante la adición de una solución acuosa 1 M de HCl. Se concentró THF, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar 2-(2,6-dicloro-3-(hidroximetil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (290 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método h) T_r = 2.77 min.; EM *m/z*: 359 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN

(DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.55 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

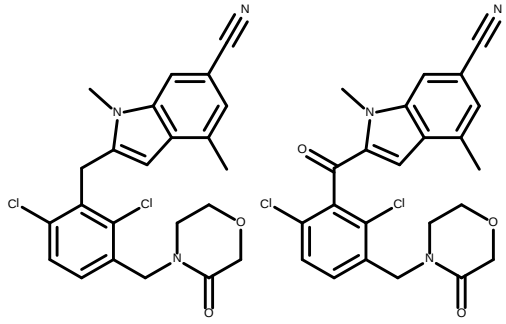
Etapa 2: metanosulfonato de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)bencilo



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 12, se obtuvo metanosulfonato de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)bencilo (327 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(hidroximetil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (290 mg, 0.80 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 2.95 min.; EM *m/z*: 437 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.32 (m, 3H).

Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



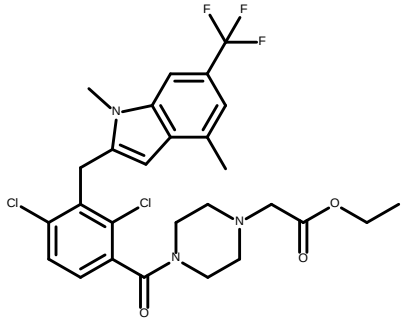
A una solución de morfolin-3-ona (139 mg, 1.372 mmol) en DMF (9 ml) se añadió hidruro sódico (63.1 mg, 1.578 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió metanosulfonato de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)bencilo (300 mg, 0.686 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de agua y EtOAc; la capa orgánica se extrajo, se lavó con salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 30-70 % de EtOAc en ciclohexano) después se purificó por CLEM preparativa para dar 2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (35 mg, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (Método g) T_r = 1.65 min.; EM *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d6, 400Mhz): δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

Durante esta reacción, se aisló un producto secundario y se caracterizó como 2-(2,6-dicloro-3-((3-oxomorfolino)metil)benzoil)-

1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (30 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco.

CL/EM (Método g) T_r = 1.62 min.; EM *m/z*: 456 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

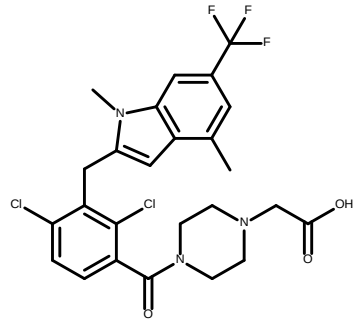
Ejemplo AV: 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acetato de etilo



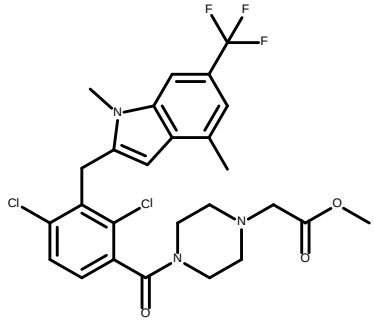
Usando un procedimiento similar al Ejemplo T, Etapa 1, se preparó 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acetato de etilo (51 mg, 49 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (Ejemplo S, Etapa 2) (85 mg, 0.17 mmol) y bromoacetato de etilo (30 mg, 0.18 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.90 min.; EM *m/z*: 570 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.06 (c, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.61 (m,

1H), 3.27 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.16 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Ejemplo AW: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acético



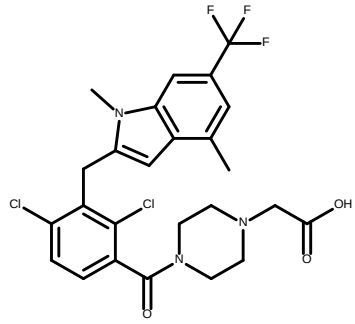
Etapa 1: 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo T, Etapa 1, se preparó 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acetato de metilo (115 mg, 100 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (Ejemplo S, Etapa 2) (100 mg, 0.206 mmol) y bromoacetato de metilo (42.8 mg, 0.31 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.11 min.; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d, 300Mhz): δ 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.80

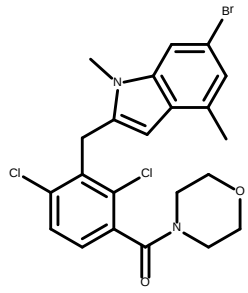
(m, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acético

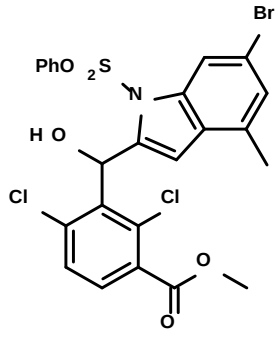


Usando un procedimiento similar al Ejemplo O, Etapa 4, se preparó ácido 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acético (25 mg, 15 %) a partir de 2-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)acetato de metilo (170 mg, 0.30 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.50 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo AX: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona

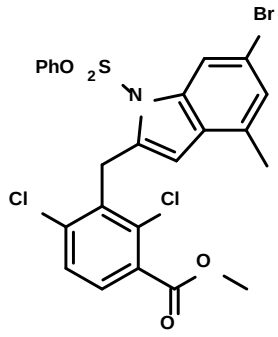


Etapa 1: 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



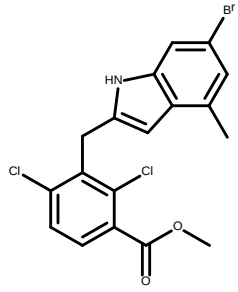
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (1.9 g, 66 %) a partir de *N*-(5-bromo-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 35) (2.21 g, 4.89 mmol) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (Preparación N.º 1) (1.39 g, 5.38 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.33 min.; EM *m/z*:640 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.94 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.60 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (dd, *J*=5.8, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (d, *J*=5.8 Hz, 1H, 3.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Etapa 2: 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (1.73 g, 94 %) a partir de 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (1.9 g, 3.26 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.77 min.; EM *m/z*: 566 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.10 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

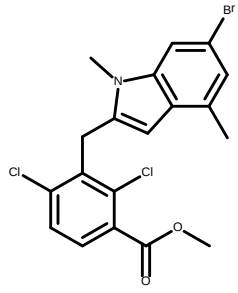
Etapa 3: 3-((6-bromo-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 3-((6-bromo-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (1.05 g, 81 %) a partir de 3-((6-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (1.73 g, 3.05 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.36 min.; EM *m/z*: 426 $[M+H]^+$

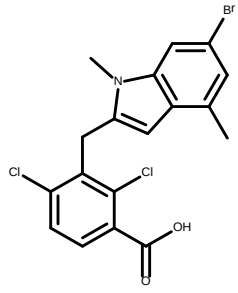
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.19 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

Etapa 4: 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



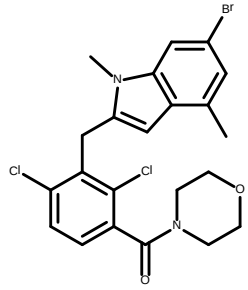
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (916 mg, 89 %) a partir de 3-((6-bromo-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (1 g, 2.34 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.52 min.; EM *m/z*: 440 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



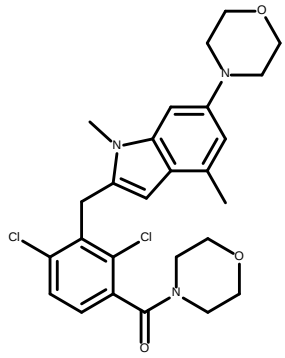
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (850 mg, 96 %) a partir de 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (916 mg, 2.07 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método h) T_r = 3.06 min.; EM *m/z*: 426 $[M+H]^+$

Etapa 6: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (970 mg, 97 %) a partir de ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (850 mg, 1.99 mmol) y morfolina (260 mg, 2.99 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.90 min.; EM *m/z*: 495 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

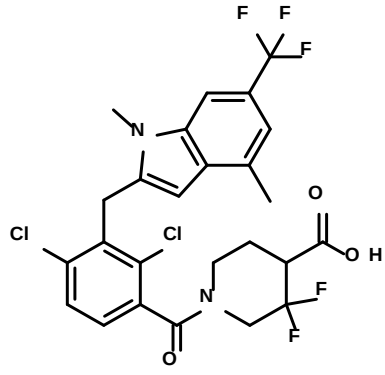
Ejemplo AY: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-morfolino-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



A una suspensión de (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (Ejemplo AW, Etapa 6), (200 mg, 0.403 mmol) y fosfato potásico tribásico (171 mg, 0.806 mmol) en dioxano (2.5 ml) se añadió 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenilo (11.28 mg, 0.024 mmol), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II), metil-t-butiléter (9.88 mg, 0.012 mmol) y morfolina (38.6 mg, 0.443 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 8 horas. Se añadieron más fosfato potásico tribásico (171 mg, 0.806 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenilo (11.28 mg, 0.024 mmol), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II), metil-*terc*-butiléter (9.88 mg, 0.012 mmol) y morfolina (38.6 mg, 0.443 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por CLEM preparativa para dar (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-morfolino-1*H*-

indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (25 mg, 12 %) en forma de un sólido de color beige. CL/EM (Método g) T_r = 1.38 min.; EM *m/z*: 502 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.55 s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.76 (m, 7H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).

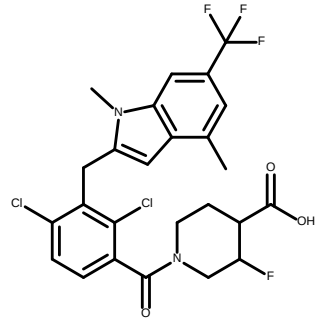
Ejemplo AZ: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-carboxílico



A una solución de 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-carboxilato de etilo (Tabla A, Ejemplo A-8) (100 mg, 0.169 mmol) en ácido acético (6.5 ml) se añadió a temperatura ambiente ácido clorhídrico (323 µl, 3.34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. Se añadió más cloruro de hidrógeno (140 µl, 1.449 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 7-

10 % de MeOH en DCM) para dar ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3,3-difluoropiperidin-4-carboxílico (16mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método g) T_r = 1.86 min.; EM *m/z*: 563 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 7.70 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.36 y 2.34 (s, 3H), 1.90 (m, 2H).

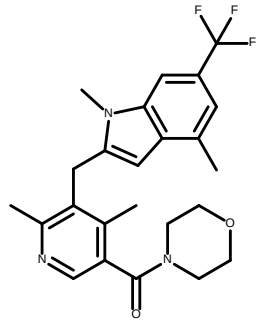
Ejemplo BA: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-fluoropiperidin-4-carboxílico



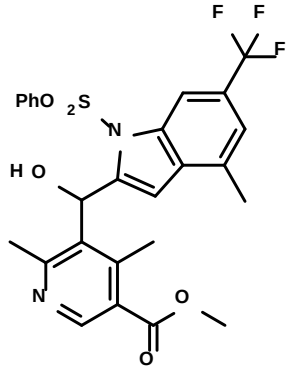
Usando un procedimiento similar al Ejemplo AZ, se preparó ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-fluoropiperidin-4-carboxílico (11 mg, 13 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo (Tabla A, Ejemplo A-9) (80 mg, 0.14 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.42 min.; EM *m/z*: 545 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 12.81 (ancho, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 y 7.40 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.89-4.70 (m, 1H), 4.39-4.58 (m, 2H), 4.31-3.90 (m, 4H), 3.40-3.58

(m, 2H), 3.10-3.26 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.85-2.08 (m, 1H), 1.56-1.76 (m, 1H)

Ejemplo BB: (5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)(morfolino)metanona



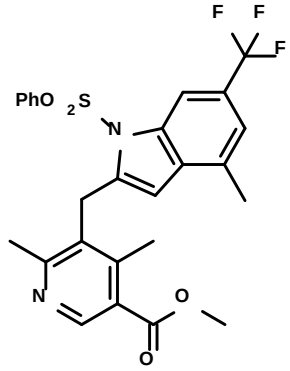
Etapa 1: 5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (1.4 g, 69 %) a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 16) (1.8 g, 4.16 mmol) y 5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (Preparación N.º 36) (830 mg, 3.79

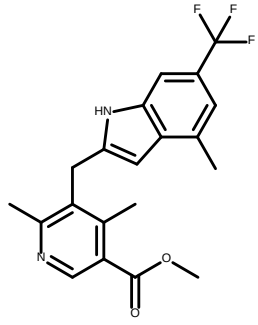
mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 2.51 min.; EM *m/z*: 533 $[M+H]^+$

Etapa 2: 4,6-dimetil-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo



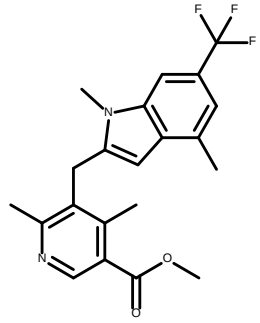
Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó 4,6-dimetil-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo (1.28 g, 94 %) a partir de 5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (1.4 g, 2.63 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 2.74 min.; EM *m/z*: 517 $[M+H]^+$

Etapa 3: 4,6-dimetil-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo



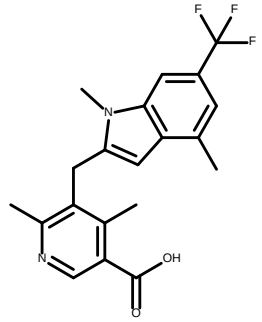
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 4,6-dimetil-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo (700 mg, 75 %) a partir de 4,6-dimetil-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo (1.28 g, 2.48 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.45 min.; EM *m/z*: 377 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.42 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Etapa 4: 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo



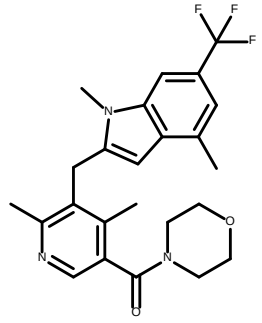
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (540 mg, 75 %) a partir de 4,6-dimetil-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo (700 mg, 1.86 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.53 min.; EM *m/z*: 391 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

Etapa 5: ácido 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotínico (420 mg, 81 %) a partir de 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (540 mg, 1.38 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 1.89 min.; EM *m/z*: 377 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.21 (ancho, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.48 (s., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Etapa 6: (5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)(morfolino)metanona

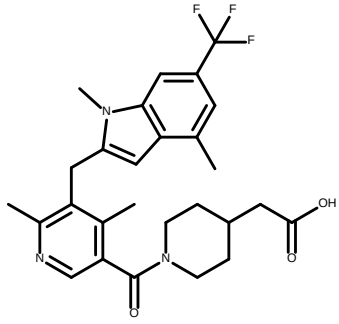


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)(morfolino)metanona (19 mg, 26 %) a partir de ácido 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotínico (59

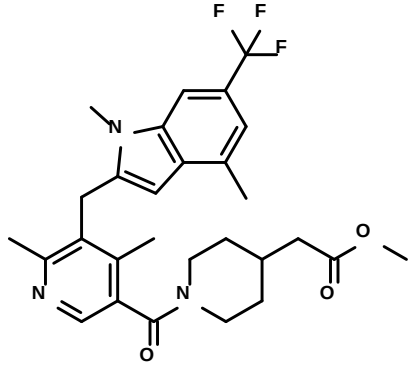
mg, 0.16 mmol) y morfolina (25 mg, 0.29 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.50 min.; EM *m/z*: 446 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

Ejemplo BC: ácido 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acético



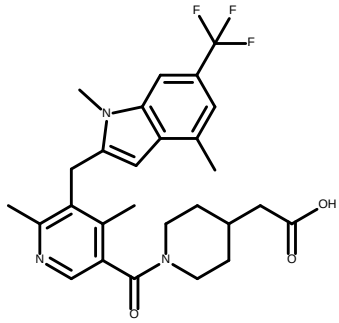
Etapa 1: 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (137 mg, 100 %) a partir de ácido 5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-

4,6-dimetilnicotínico (Ejemplo BB, Etapa 5) (100 mg, 0.26 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (66.9 mg, 0.34 mmol). El compuesto se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 2.41 min.; EM *m/z*: 516 $[M+H]^+$

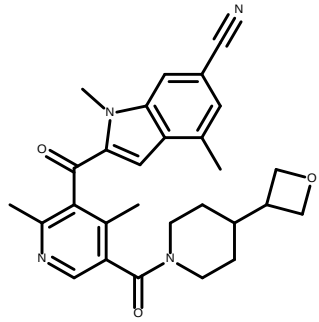
Etapa 2: ácido 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acético



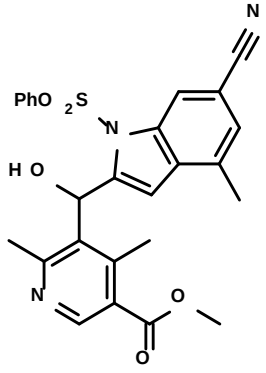
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acético (116 mg, 87 %) a partir de 2-(1-(5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,6-dimetilnicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (137 mg, 0.26 mmol).

CL/EM (Método g) T_r = 1.43 min.; EM *m/z*: 502 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.09 (ancho, 1H), 8.30 y 8.24 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.35 y 2.34 (s, 3H), 2.06-2.25 (m, 5H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

Ejemplo BD: 2-[2,4-dimetil-5-[4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-3-carbonil]-1,4-dimetil-indolo-6-carbonitrilo

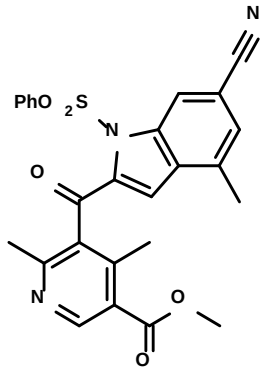


Etapa 1: 5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo



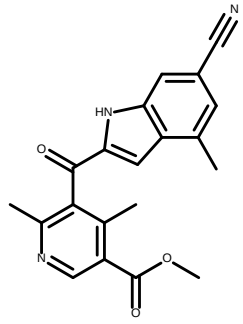
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (14 g, 81 %) a partir de *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 18) (14 g, 35.2 mmol) y 5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (Preparación N.º 36) (8.86 g, 40.4 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.22 min.; EM *m/z*: 490 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

Etapa 2: 5-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo AD, Etapa 2, se preparó 5-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (7.5 g, 100 %) a partir de 5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (6.9 g, 14 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.40 min.; EM *m/z*: 488 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

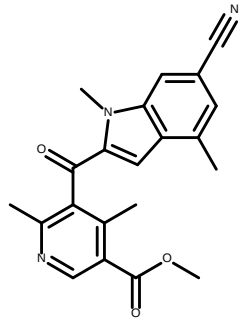
Etapa 3: 5-(6-ciano-4-metil-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 5-(6-ciano-4-metil-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (5 g, 100 %) a partir de 5-(6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-

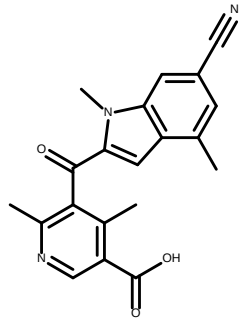
1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (6.87 g, 14 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.05 min.; EM *m/z*: 348 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 12.64 (ancho, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 6H).

Etapa 4: 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo



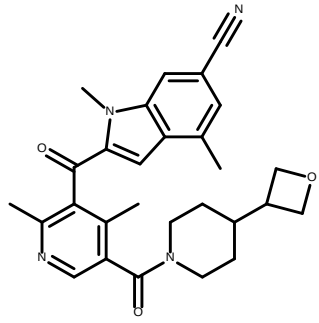
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (2.6 g, 51 %) a partir de 5-(6-ciano-4-metil-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (4.89 g, 14 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.20 min.; EM *m/z*: 362 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotínico (2 g, 95 %) a partir de 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotinato de metilo (2.19 g, 6.06 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 1.80 min.; EM *m/z*: 348 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.42 (ancho, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

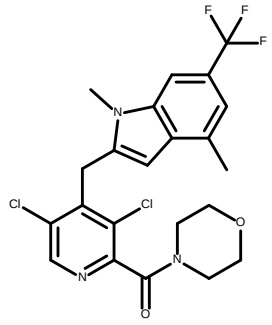
Etapa 6: 2-[2,4-dimetil-5-[4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-3-carbonil]-1,4-dimetil-indolo-6-carbonitrilo



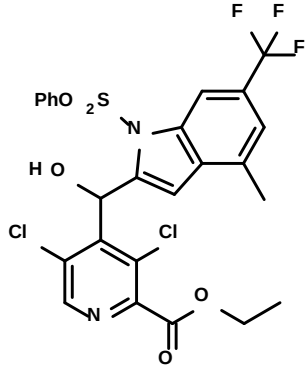
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-[2,4-dimetil-5-[4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-3-carbonil]-1,4-dimetil-indolo-6-carbonitrilo (73 mg, 54 %) a partir de ácido 5-(6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indolo-2-carbonil)-4,6-dimetilnicotínico (100 mg, 0.28 mmol) y 4-(oxetan-3-il)piperidina (53 mg, 0.374 mmol). CL/EM

(Método g) T_r = 1.42 min.; EM *m/z*: 471 $[M+H]^+$ ^1H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.44 (ancho, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (ancho, 1H), 4.58 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.06 (m, 2H).

Ejemplo BE: (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



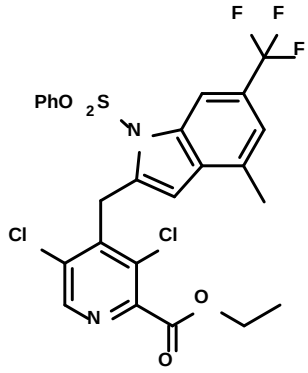
Etapa 1: 3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (702 mg, 53 %) a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 16) (1 g,

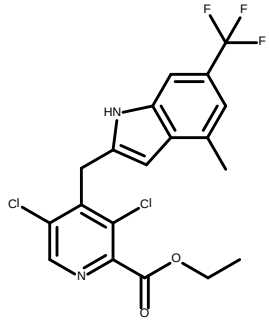
0.267 mmol) y 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)picolinato de etilo (Preparación N.º 37)(0.87 mg, 3.17 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.30 min.; EM *m/z*: 587 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.65 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.40 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Etapa 2: 3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo



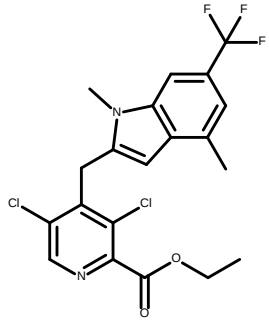
Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó 3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (474 mg, 69 %) a partir de 3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (702 mg, 1.19 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.65 min.; EM *m/z*: 571 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.39 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Etapa 3: 3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (221 mg, 51 %) a partir de 3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (427 mg, 0.82 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.27 min.; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

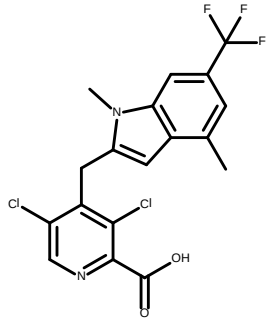
Etapa 4: 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (191 mg, 69 %) a partir de 3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (220

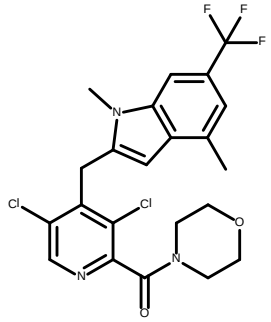
mg, 0.51 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.37 min.; EM *m/z*: 445 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.41 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Etapa 5: ácido 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico



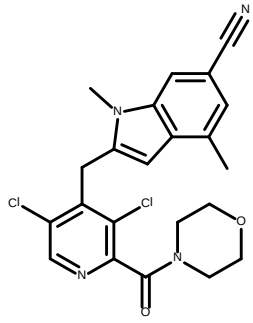
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (154 mg, 97 %) a partir de 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (170 mg, 0.38 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.61 min.; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Etapa 6: (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona

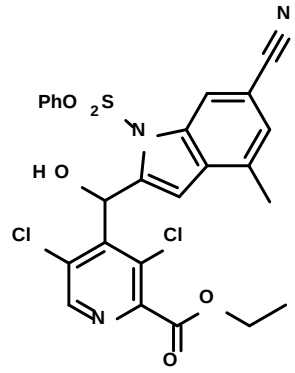


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (108 mg, 72 %) a partir de ácido 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (129 mg, 0.30 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.79 min.; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo BF: 2-[[3,5-dicloro-2-(morfolin-4-carbonil)-4-piridil]metil]-1,4-dimetil-indolo-6-carbonitrilo

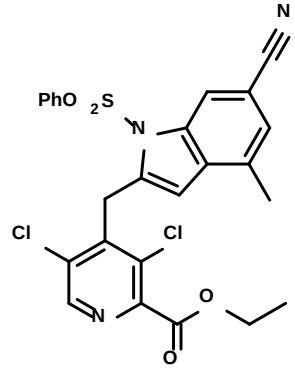


Etapa 1: 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)picolinato de etilo



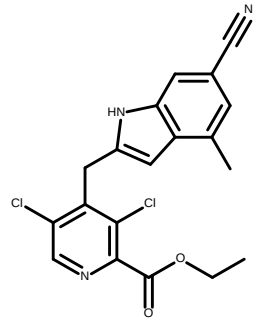
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)picolinato de etilo (7.6 mg, 39 %) a partir de *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 18) (12 g, 30. mmol) y 3,5-dicloro-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)picolinato de etilo (Preparación N.º 37) (9.42 g, 34.4 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.39 min.; EM *m/z*: 544 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.64 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.40 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Etapa 2: 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo



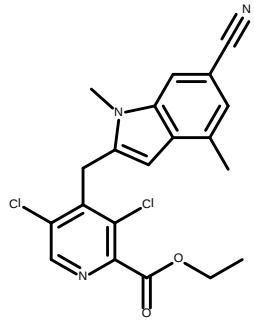
Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (5.3 g, 56 %) a partir de 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)picolinato de etilo (7.3 g, 13.4 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.67 min.; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.39 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Etapa 3: 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo



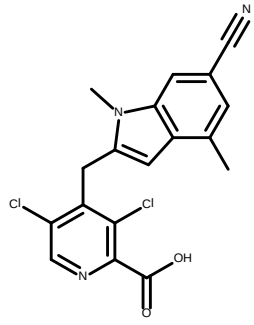
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (4.9 g, 100 %) a partir de 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (5.3 g, 10 mmol). El producto se usa en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 2.36 min.; EM *m/z*: 388 $[M+H]^+$

Etapa 4: 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo



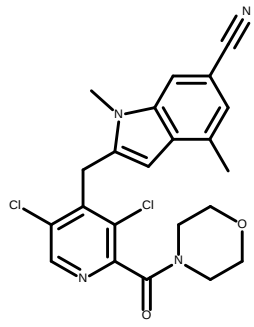
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (1.25 g, 31 %) a partir de 3,5-dicloro-4-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (3.89 g, 10.02 mmol). El producto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 2.41 min.; EM *m/z*: 402 $[M+H]^+$

Etapa 5: ácido 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (1.06 g, 88 %) a partir de 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolinato de etilo (1.25 g, 3.11 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 1.80 min.; EM *m/z*: 374 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 14.15 (ancho., 1H), 8.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

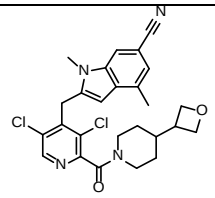
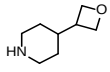
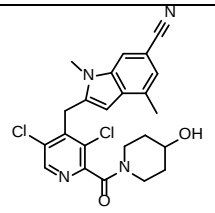
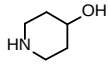
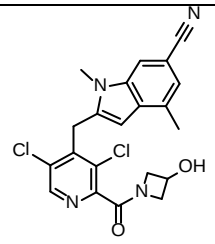
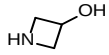
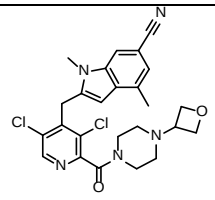
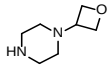
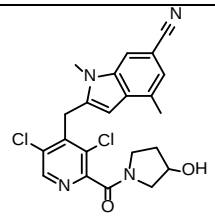
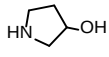
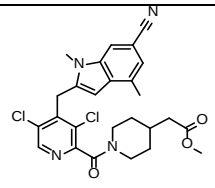
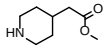
Etapa 6: 2-[[3,5-dicloro-2-(morfolin-4-carbonil)-4-piridil]metil]-1,4-dimetil-indolo-6-carbonitrilo



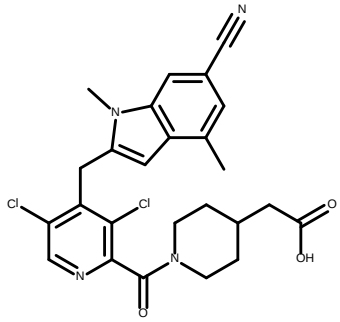
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-[[3,5-dicloro-2-(morfolin-4-carbonil)-4-piridil]metil]-1,4-dimetil-indolo-6-carbonitrilo (49 mg, 41 %) a partir de ácido 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (100 mg, 0.26 mmol) y morfolina (30 mg, 0.347 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.53 min.; EM *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.78 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

Tabla BF. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 3,5-dicloro-4-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (Ejemplo BA, Etapa 5) usando el miso procedimiento con la amina adecuada.

Ejemplo	**Producto**	**Amina**	**T_r min (Método g)**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**

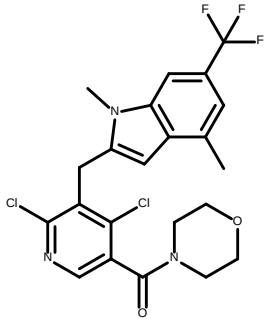
BF-1			1.57	497
BF-2			1.41	457
BF-3			1.38	429
BF-4			1.36	498
BF-5			1.40	443
BF-6			1.69	513

Ejemplo BG: ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[(6-ciano-1,4-dimetil-indol-2-il)metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético

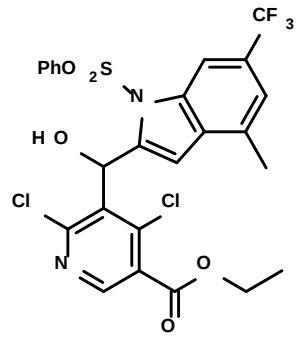


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[(6-ciano-1,4-dimetil-indol-2-il)metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético (49 mg, 37 %) a partir de 2-[1-[3,5-dicloro-4-[(6-ciano-1,4-dimetil-indol-2-il)metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo (Tabla BF, Ejemplo BF-6) (0.27 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.48 min.; EM *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.11 (ancho, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo BH: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona

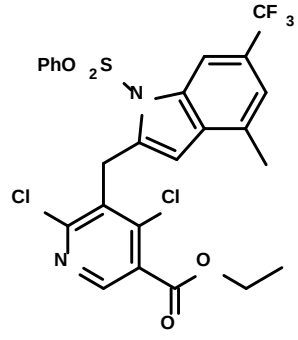


Etapa 1: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona



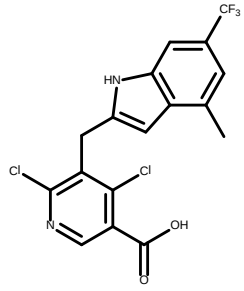
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona (4.3 mg, 32 %) a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 16) (8.72 g, 19.7 mmol) y 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato de etilo (Preparación N.º 38) (6.5 g, 23.7 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.65 min.; EM *m/z*: 587 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.69 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.37 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Etapa 2: 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de etilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de etilo (3.35 g, 80 %) a partir de (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona (4.3 g, 7.32 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.57 min.; EM *m/z*: 571 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.38 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

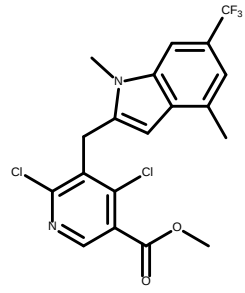
Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico



A una solución de 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de etilo (3.29g, 5.76 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (30 ml) se añadió hidróxido sódico (28 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se diluyó con agua. El pH se ajustó a 5 con la adición de una solución acuosa 1 N de HCl, y el precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (2.27 g, 98 %) en forma

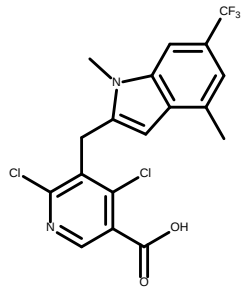
de un polvo beige. El producto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método h) T_r = 1.46 min.; EM *m/z*: 403 $[M+H]^+$

Etapa 4: 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo



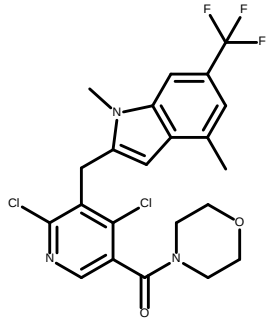
A una solución de ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (2 g, 4.96 mmol) en ACN (50 ml) se añadió carbonato de cesio (4.85 g, 14.88 mmol) y sulfato de dimetilo (1.176 ml, 12.40 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 45 ºC. Se añadió más sulfato de dimetilo (624 mg, 4.9 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-80 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo (1 g, 47 %) en forma de un polvo de color rosa. CL/EM (Método h) T_r = 2.13 min.; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 2.38 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (88 mg, 100 %) a partir de 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo (92 mg, 0.21 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.70 min.; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

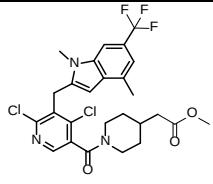
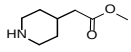
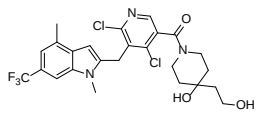
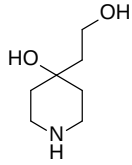
Etapa 6: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona



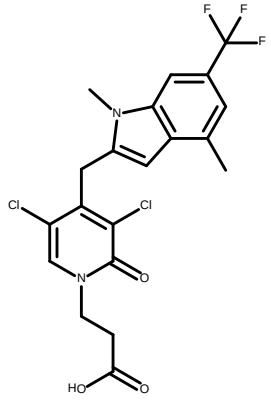
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona (81 mg, 78 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-

il)metil)nicotínico (85 mg, 0.20 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.78 min.; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.51 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70(m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Tabla BH. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)nicotínico (Ejemplo BH, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

Ejemplo	**Producto**	**Amina**	**T_r min (Método j)**	***m/z* IEN + $(M+H)^+$**
BH-1			1.92	556
BH-2			1.60 (método i)	544

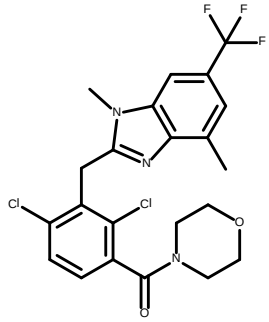
Ejemplo BI: ácido 3-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico



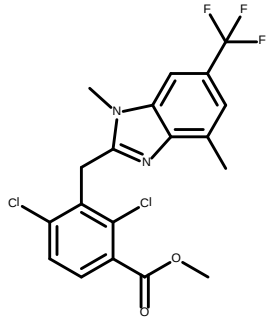
A una suspensión de 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)piridin-2-ol (ejemplo AL, etapa 1) (50 mg, 0.128 mmol) en DMF (700 µl) se añadió hidruro sódico (4.62 mg, 0.193 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió beta-propiolactona (12.12 µl, 0.193 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CLEM preparativa para dar ácido 3-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico (7 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método g) T_r = 1.68 min.; EM *m/z*: 461 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.41 ppm (s, 3H)

Ejemplo BJ: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



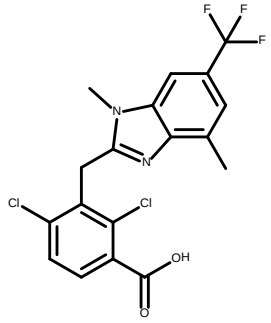
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo



Una mezcla de *N*-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (Preparación N.º 21) (100 mg, 0.490 mmol), ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación N.º 2) (129 mg, 0.490 mmol), HATU (186 mg, 0.490 mmol) y 4-metilmorfolina (216 µl, 1.959 mmol) se calentó a 100 ºC con agitación rápida durante 18 horas. Se añadió ácido acético (245 µl) y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 1 hora más. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (199 mg, 94 %) en forma de un sólido de color beige. CL/EM (Método k) T_r = 2.98 min.; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^1H

RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

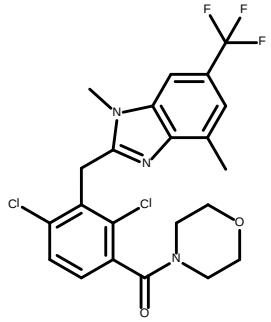
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (7.4 g, 98 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (7.81 g, 18.16 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.41 min.; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 13.67 (ancho, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

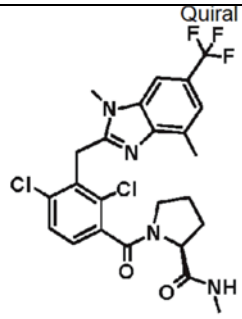
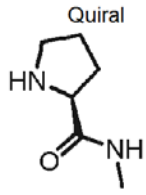
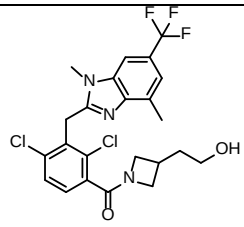
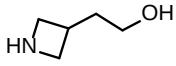
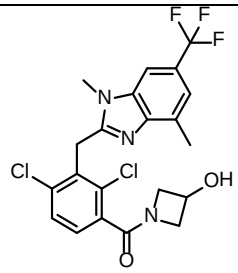
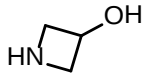
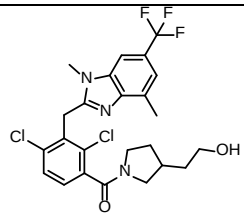
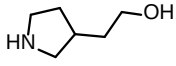
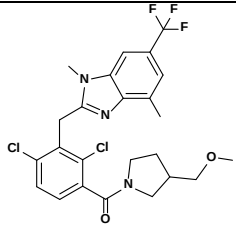
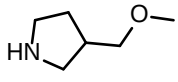


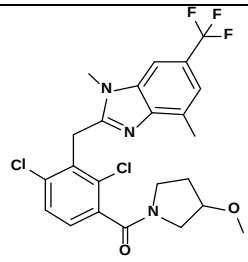
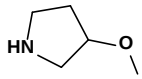
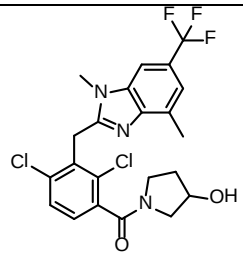
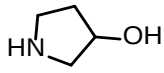
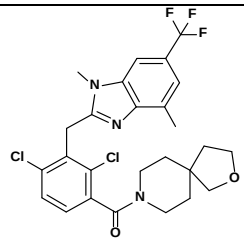
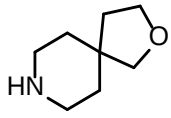
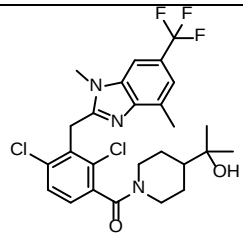
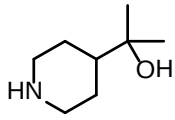
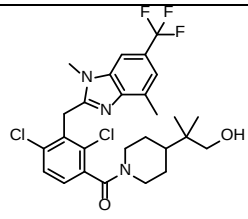
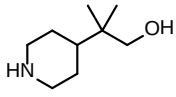
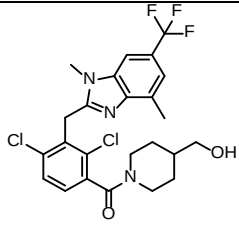
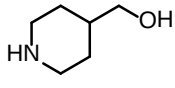
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (191 mg, 56 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (290 mg, 0.695 mmol) y morfolina (79 mg, 0.90 mmol).

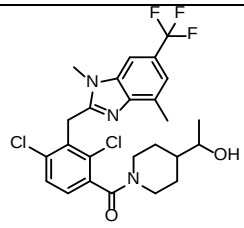
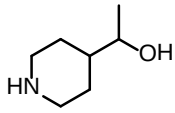
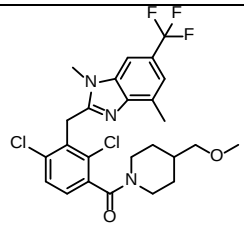
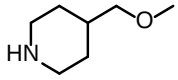
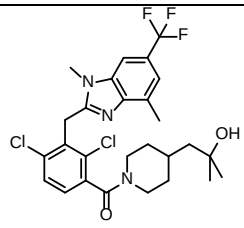
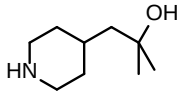
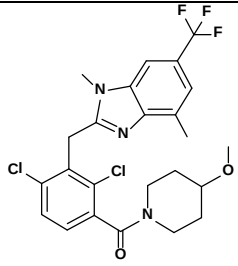
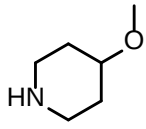
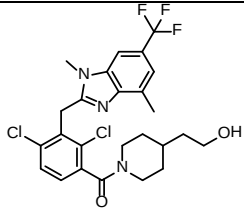
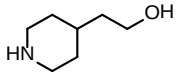
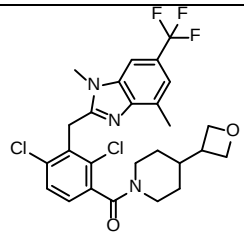
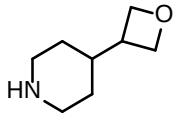
CL/EM (Método h) T_r = 2.59 min.; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 16Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 16Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

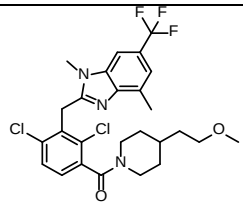
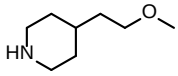
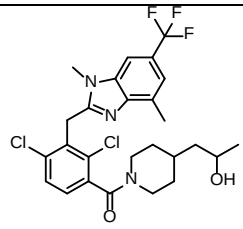
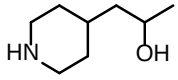
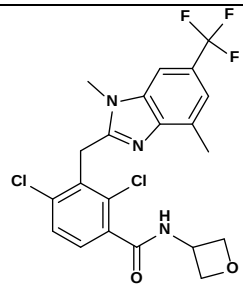
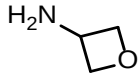
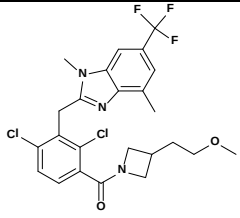
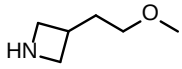
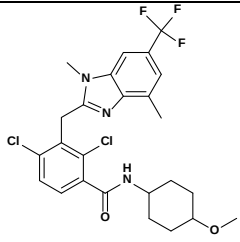
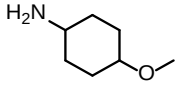
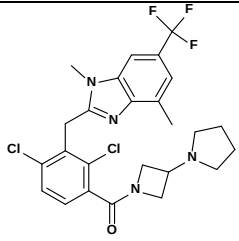
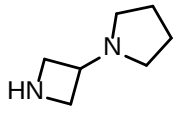
Tabla BJ. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

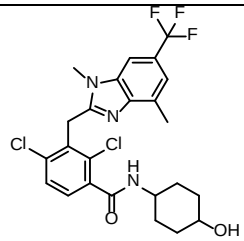
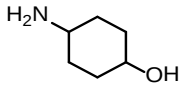
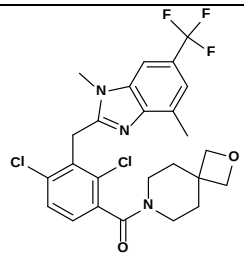
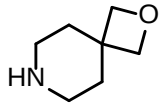
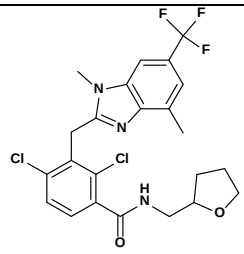
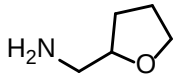
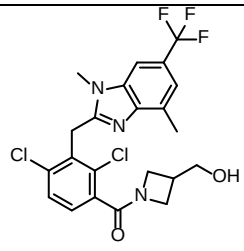
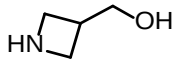
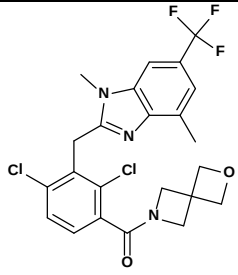
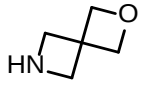
Ejemplo	**Estructura**	**Amina de partida**	**T_r min (Método g)**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**

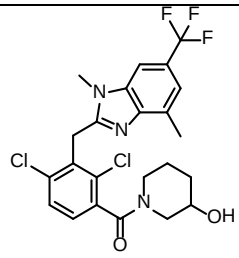
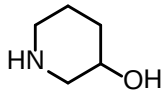
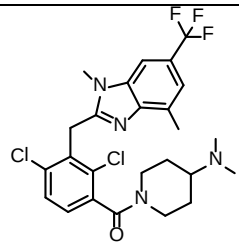
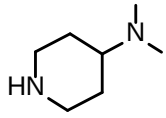
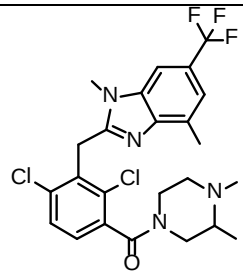
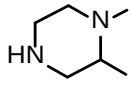
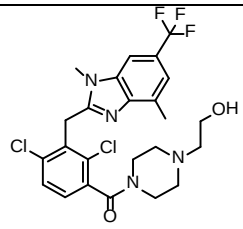
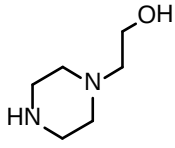
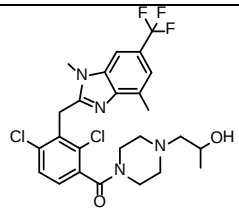
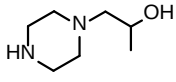
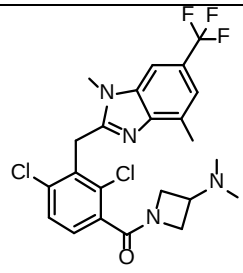
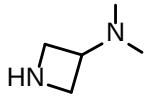
BJ-1			1.64	527
BJ-2			1.51	500
BJ-3			1.48	472
BJ-4			1.58	514
BJ-5			1.74	514

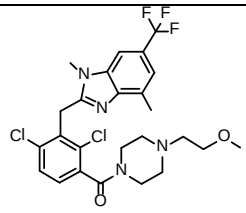
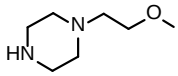
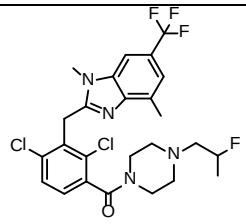
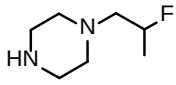
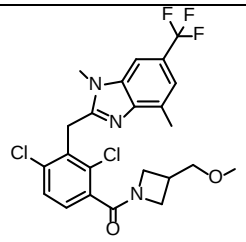
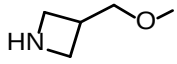
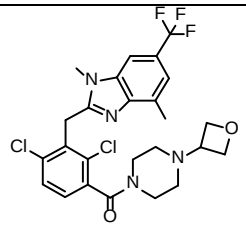
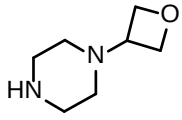
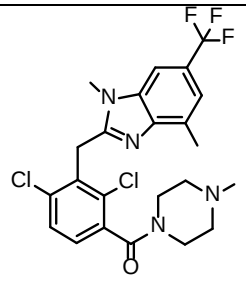
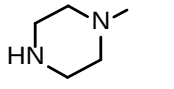
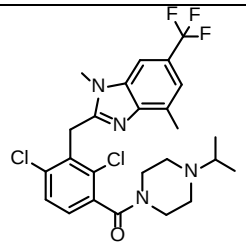
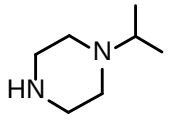
BJ-6			1.68	500
BJ-7			1.48	486
BJ-8			1.73	540
BJ-9			1.68	542
BJ-10			1.75	556
BJ-11			1.57	514

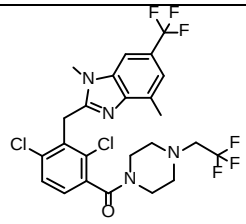
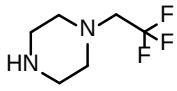
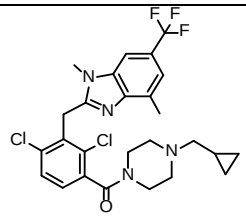
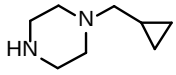
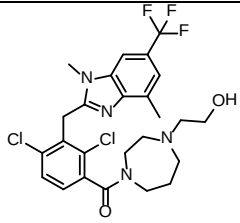
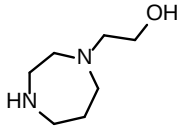
BJ-12			1.63	528
BJ-13			1.81	528
BJ-14			1.75	556
BJ-15			1.74	514
BJ-16			1.61	528
BJ-17			1.69	540

BJ-18			1.86	542
BJ-19			1.68	542
BJ-20			1.55	472
BJ-21			1.73	514
BJ-22			1.74	528
BJ-23			1.13	525

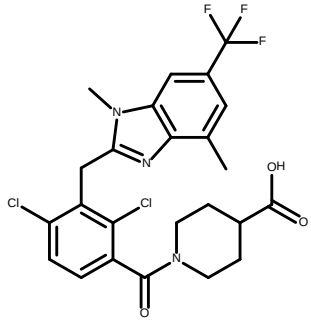
BJ-24			1.55	514
BJ-25			1.65	526
BJ-26			1.67	500
BJ-27			1.48	486
BJ-28			1.56	498

BJ-29			1.58	500
BJ-30			1.12	527
BJ-31			1.13	513
BJ-32			1.11	529
BJ-33			1.13	543
BJ-34			1.11	499

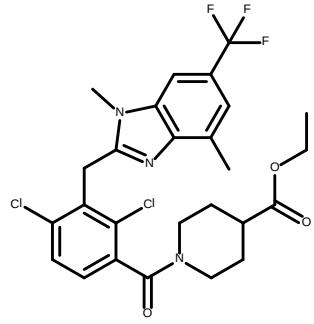
BJ-35			1.17	543
BJ-36			1.36	545
BJ-37			1.68	500
BJ-38			1.46	541
BJ-39			1.11	499
BJ-40			1.15	527

BJ-41			1.88	567
BJ-42			1.18	539
BJ-43			1.11	543

Ejemplo BK: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

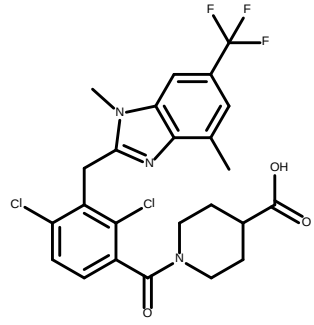


Etapa 1: 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo



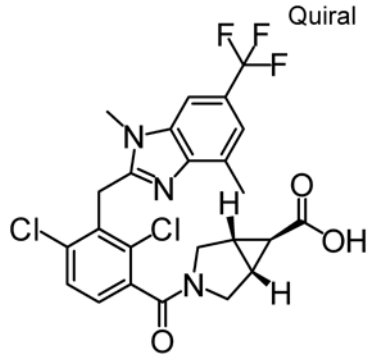
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo (110 mg, 63 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (130 mg, 0.312 mmol) y piperidin-4-carboxilato de etilo (73.5 mg, 0.467 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.97 min.; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.42 y 7.35 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 16Hz, 1H), 4.38 y 4.34 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.16 (m, 3H).

Etapa 2: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

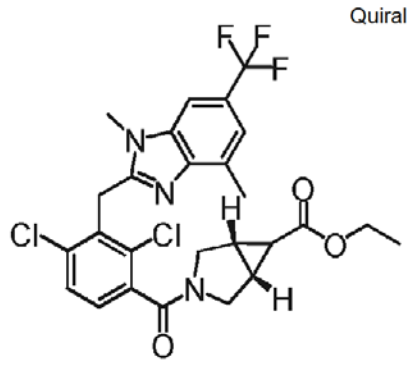


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico (88 mg, 83 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo (110 mg, 0.198 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.53 min.; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.42 y 7.35 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (dd, *J* = 6Hz, 12Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4.36 y 4.33 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H).

Ejemplo BL: ácido (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



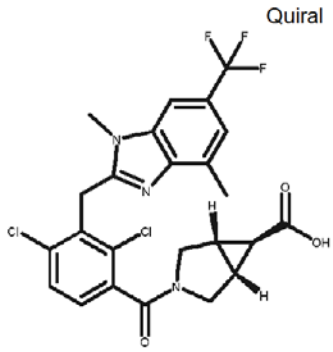
Etapa 1: 3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1*R*, 5*S*)-etilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1*R*,5*S*)-etilo (110 mg, 52 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (160 mg, 0.384 mmol) y clorhidrato de 3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1*R*,5*S*)-etilo (89 mg, 0.464 mmol).

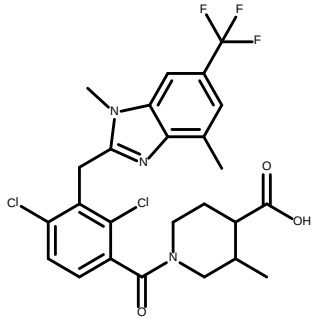
CL/EM (Método g) T_r = 1.77 min.; EM *m/z*: 554 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.15 (m, 3H).

Etapa 2: ácido (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido (1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (74 mg, 62 %) a partir de (1*R*, 5*S*,6*r*)-3-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (122 mg, 0.220 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.50 min.; EM *m/z*: 526 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).

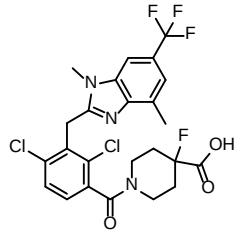
Ejemplo BM: ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol-2-il]metil]benzoil]-3-metil-piperidin-4-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6 y 5, se preparó ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol-2-il]metil]benzoil]-3-metil-piperidin-4-carboxílico a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (60 mg, 0.144 mmol) y clorhidrato de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (0.216 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.61 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 12.26 (ancho, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.38 y 4.23 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.28-2.95 (m, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.29 y 2.10 (m, 1H), 1.75-1.48 (m, 2H), 0.89 y 0.74 (m, 3H).

Ejemplo BM-1: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico

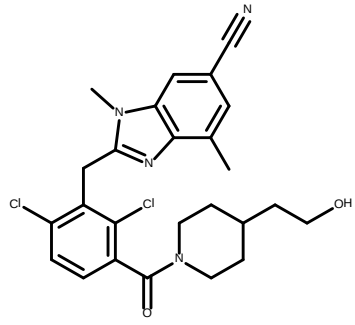


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6 y 5, se preparó ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico (91 mg, 99 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (95 mg, 0.166 mmol) y clorhidrato de 4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo

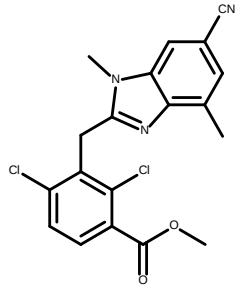
(76 mg, 0.36 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.92 min.; EM *m/z*: 545 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.69 (m, 2H), 7.54 y 7.44 (d, J=, 8Hz 1H), 7.06 (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.37 y 2.36 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)

Ejemplo BN: 2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



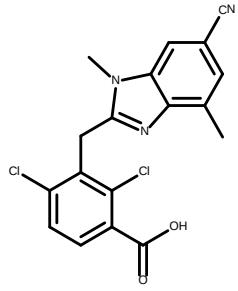
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.65 g, 44 %) a partir de 4-amino-3-metil-5-(metilamino)benzonitrilo (Preparación N.º 22) (1.55 g, 9.62

mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación N.º 2) (2.53 g, 9.62 mmol). CL/EM (Método k) T_r = 2.69 min.; EM *m/z*: 388 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

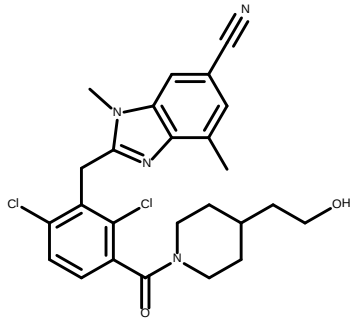
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (1.7 g, 87 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (2.028 g, 5.22 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 2.04 min.; EM *m/z*: 374 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 13.63 (ancho, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

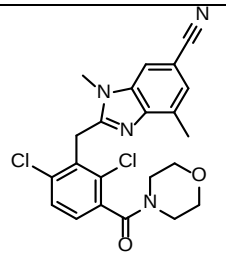
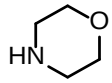
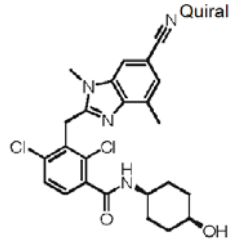
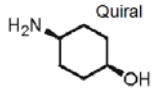
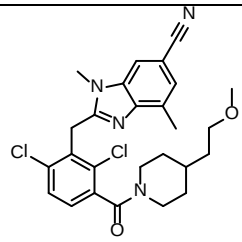
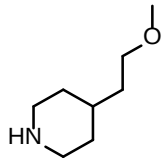
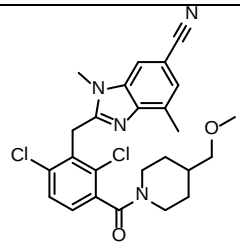
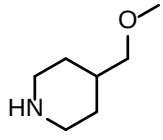
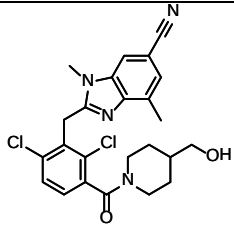
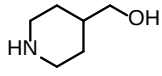
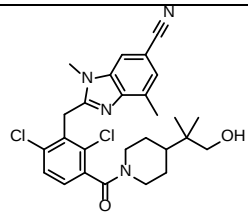
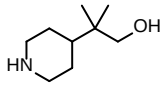
Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo:

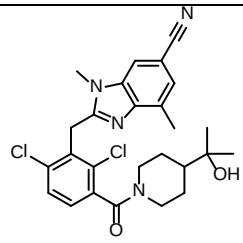
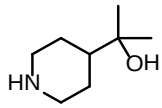
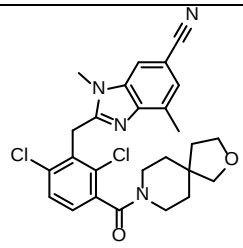
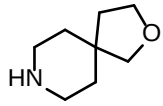
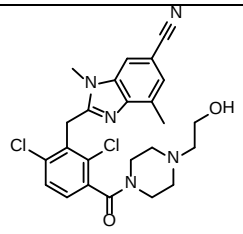
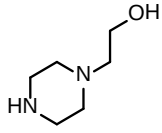
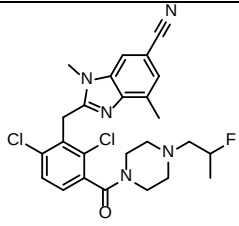
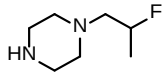
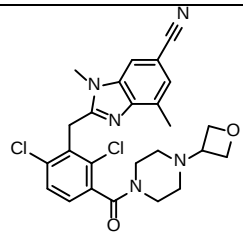
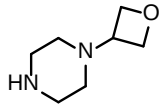
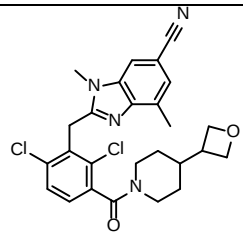
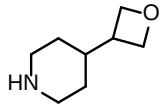


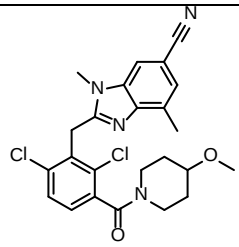
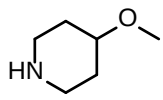
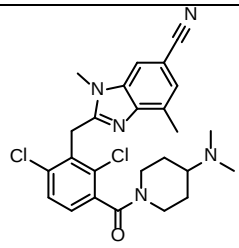
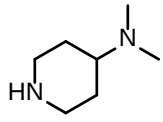
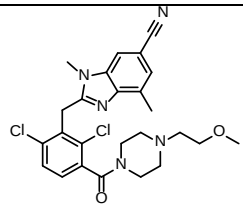
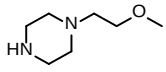
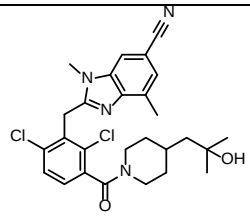
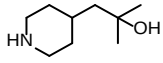
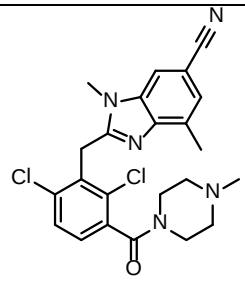
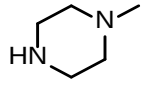
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (55 mg, 65 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (65mg, 0.174 mmol) y 4-piperidinaetanol (0.26 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.04 min.; EM *m/z*: 485 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 8.02 (s, 1H), 7.61 y 7.60 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.40 y 7.32 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.66 y 6.64 (d, J=17.1, 1H), 4.56 (d, J=17.1, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.42 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)

Tabla BN. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BN, Etapa 2) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

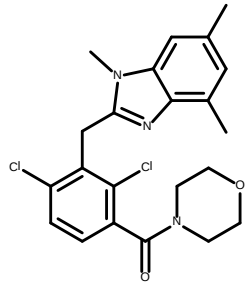
Ejemplo	**Estructura**	**Amina de partida**	**T_r min (Método g)**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**

BN-1			1.33	443
BN-2			1.18	471
BN-3			1.61	499
BN-4			1.55	485
BN-5			1.30	471
BN-6			1.51	513

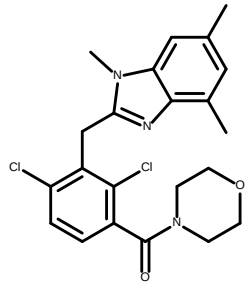
BN-7			1.42	499
BN-8			1.47	497
BN-9			0.90	486
BN-10			1.09	502
BN-11			1.18	498
BN-12			1.43	497

BN-13			1.47	471
BN-14			0.92	484
BN-15			0.95	500
BN-16			1.51	513
BN-17			0.90	456

Ejemplo BO: (2,4-dicloro-3-((1,4,6-trimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



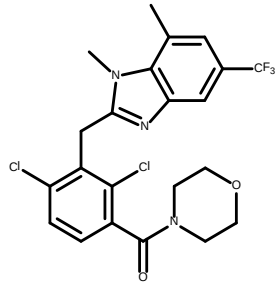
Etapa 1: (2,4-dicloro-3-((1,4,6-trimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



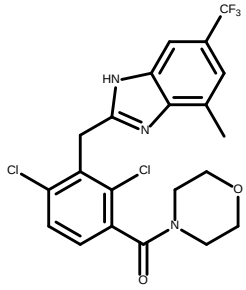
Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4,6-trimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (17 mg, 12 %) a partir de *N*1,3,5-trimetilbenceno-1,2-diamina (Preparación N.º 23) (50 mg, 0.333 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)acético (Preparación N.º 8) (100 mg, 0.314 mmol).

CL/EM (Método g) T_r = 1.05 min.; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 7.62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 15Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 15Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Ejemplo BP: (2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



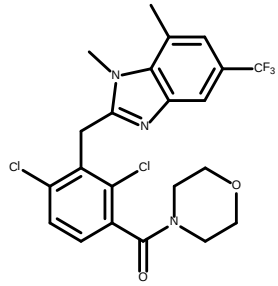
Etapa 1: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (70 mg, 11 %) a partir de 3-metil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (Preparación N.º 23, Etapa 4) (251 mg, 1.320 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)acético (Preparación N.º 8) (420 mg, 1.320 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 2.32 min.; EM *m/z*: 472 $[M+H]^+$.

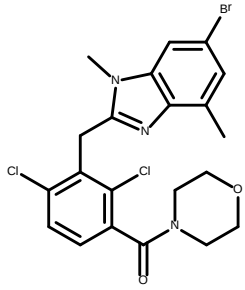
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 12.92 y 12.62 (ancho, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.24 y 7.16 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.56 y 2.50 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

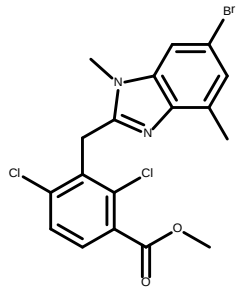


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (8 mg, 11 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (70 mg, 0.148 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.54 min.; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ. 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.81 (s, 3H).

Ejemplo BQ: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona

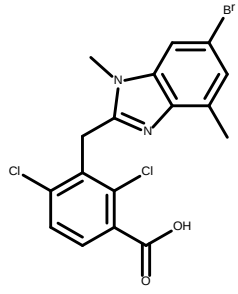


Etapa 1: 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (451 mg, 42 %) a partir de 5-bromo-*N*-1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (Preparación N.º 24) (440 mg, 2.046 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación N.º 2) (538 mg, 2.046 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.89 min.; EM *m/z*: 441 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 7.75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

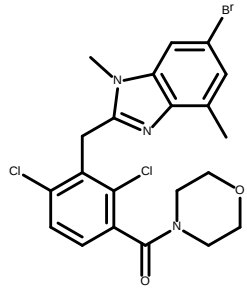
Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (248 mg, 57 %) a partir de 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (445 mg, 1.006 mmol).

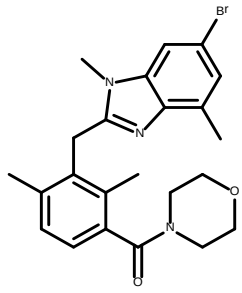
CL/EM (Método h) T_r = 2.16 min.; EM *m/z*: 427 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 7.72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Etapa 3: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona:

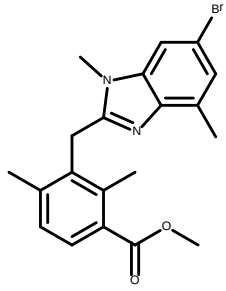


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (223 mg, 78 %) a partir de ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (245 mg, 0.572 mmol) y morfolina (64.8mg, 0.744 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.53 min.; EM *m/z*: 496 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ. 7.63 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 15Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 15Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

Ejemplo BR: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona

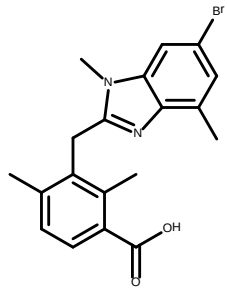


Etapa 1: 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo



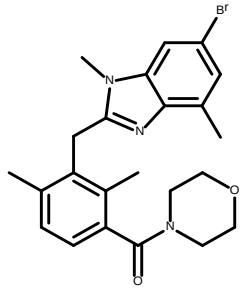
Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (620 mg, 70 %) a partir de ácido 2-(3-(metoxicarbonil)-2,6-dimetilfenil)acético (Preparación N.º 9) (500 mg, 2.250 mmol) y 5-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (Preparación N.º 24) (484 mg, 2.250 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 2.62 min.; EM *m/z*: 401 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.61 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo E, Etapa 1, se preparó ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoico (580 mg, 94 %) a partir de 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (620 mg, 1.545 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 2.09 min.; EM *m/z*: 387 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 12.72 (ancho, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

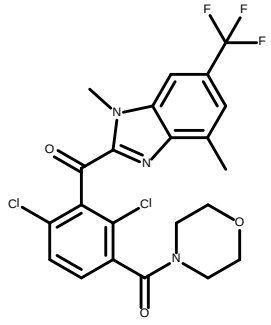
Etapa 3: (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona:



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilfenil)(morfolino)metanona (580 mg, 97 %) a partir de ácido 3-((6-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-dimetilbenzoico (465 mg, 1.201 mmol) y morfolina (157 mg, 1.80

mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.99 min.; EM *m/z*: 456 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.61 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

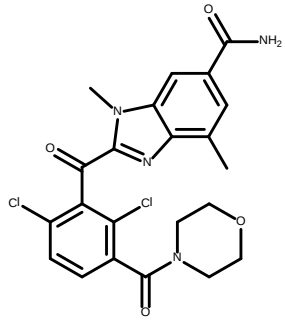
Ejemplo BS: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona



A una solución de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo BJ, Etapa 3) (35 mg, 0.072 mmol) en dioxano (500 µl) se añadió dióxido de manganeso (67 mg, 0.771 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 24 horas. Se añadió dióxido de manganeso (55 mg, 0.633 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 24 horas. Se añadió dióxido de manganeso (55 mg, 0.633 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 24 horas. Se añadió dióxido de manganeso (55 mg, 0.633 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 36 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CLEM preparativa para dar (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-

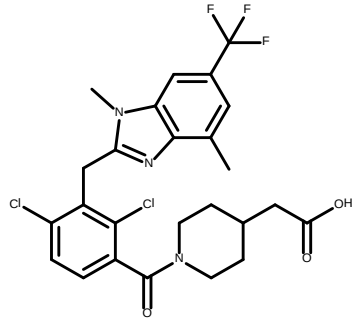
carbonil)fenil)(morfolino)metanona (20 mg, 55 %). CL/EM (Método g) T_r = 1.77 min.; EM *m/z*: 500 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

Ejemplo BT: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamida

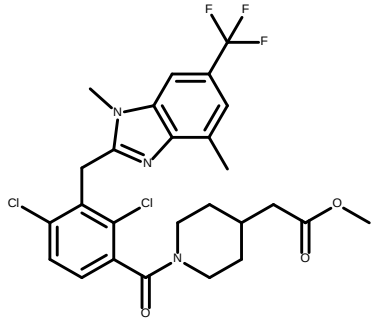


Usando un procedimiento similar al Ejemplo BS, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)benzoil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamida (15 mg, 18 %) a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Tabla BN, Ejemplo BN-1) (180 mg, 0.406 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.12 min.; EM *m/z*: 475 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.18 (s, 1H), 8.06 (ancho, 1H), 7.75 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.46 (ancho, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

Ejemplo BU: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



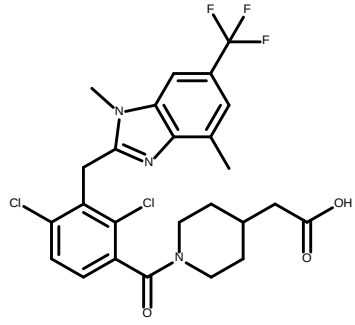
Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (163 mg, 100 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (120 mg, 0.288 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (67 mg, 0.345 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.37 min.; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$.

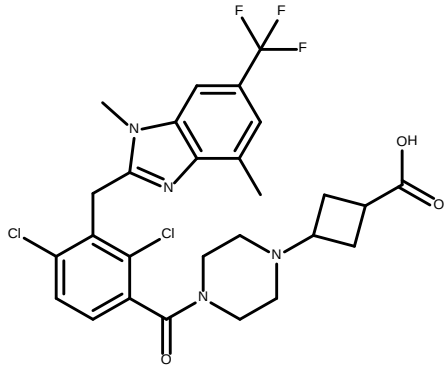
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.40 y 7.33 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.98 y 3.97 (s, 3H), 3.59 y 3.56 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.13 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

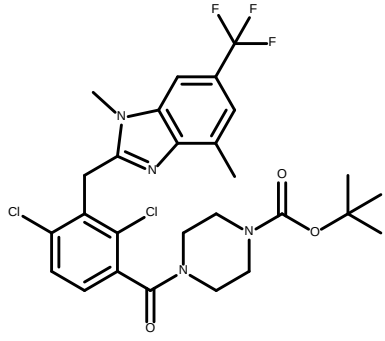


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (130 mg, 81 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (163 mg, 0.0.293 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.56 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.40 y 7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.65(m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.98 y 3.97 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

Ejemplo BV: ácido 3-[4-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol-2-il]metil]benzoil]piperazin-1-il]ciclobutanocarboxílico



Etapa 1: 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

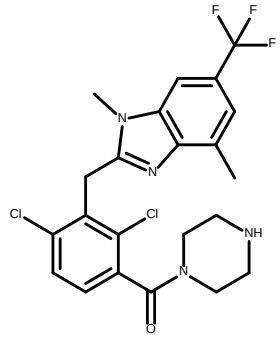


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (480 mg, 100 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BJ, Etapa 2) (300 mg, 0.719 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (201 mg, 1.079 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.11 min.; EM *m/z*: 585 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.53

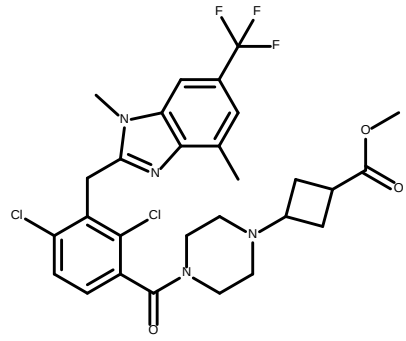
(d, *J*=16 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona



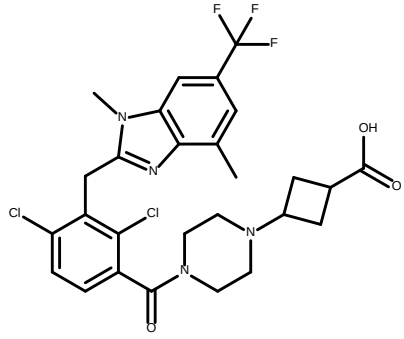
Usando un procedimiento similar al Ejemplo O, Etapa 2, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (340 mg, 98 %) a partir de 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (420 mg, 0.717 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.46 min.; EM *m/z*: 485 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.6770 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Etapa 3: 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo O, Etapa 3, se preparó 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato de metilo (105 mg, 65 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(piperazin-1-il)metanona (130 mg, 0.268 mmol) y 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (85.8mg, 0.67 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.89 min.; EM *m/z*: 597 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.20 (m, 6H), 1.93 (m, 2H).

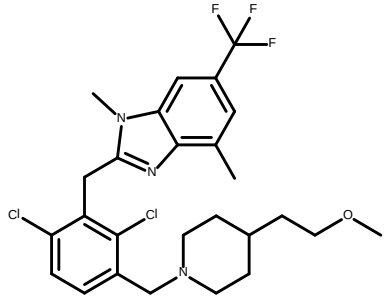
Etapa 4: ácido 3-[4-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol-2-il]metil]benzoil]piperazin-1-il]ciclobutanocarboxílico



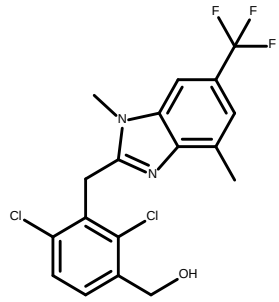
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 3-[4-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol-2-il]metil]benzoil]piperazin-1-il]ciclobutanocarboxílico (65 mg, 63 %) a partir de 3-(4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperazin-1-il)ciclobutanocarboxilato de metilo (105 mg, 0.176 mmol).

CL/EM (Método g) T_r = 1.16 min.; EM *m/z*: 583 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,): δ 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.81 (m, 2H)

Ejemplo BW: 2-[[2,6-dicloro-3-[[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]metil]fenil]metil]-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol



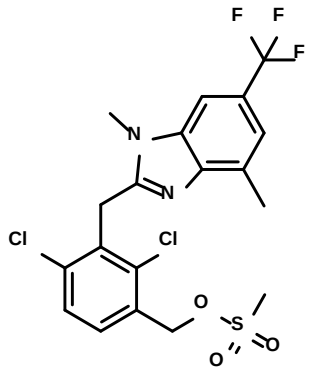
Etapa 1: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)metanol



A una solución de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (Ejemplo BJ, Etapa 1) (2.45g, 5.68 mmol) en THF (100 ml) se añadió en porciones borohidruro de litio (0.371 g, 17.04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más borohidruro de litio (0.185 g, 8.5 mmol) y la reacción se agitó a 50 ºC durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se inactivó lentamente mediante la adición de una solución acuosa 1 N de HCl. Se obtuvo un precipitado de color blanco. El THF se concentró y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)metanol (1.83 g, 80 %) en forma de un polvo de color blanco.

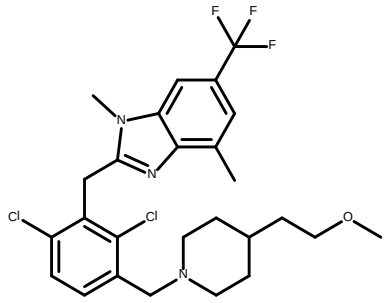
CL/EM (Método h) T_r = 2.66 min.; EM *m/z*: 403 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.82 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.54 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.53-4.60 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

Etapa 2: metanosulfonato de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencilo



A una suspensión de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)metanol (1.820 g, 4.51 mmol) en DCM (150 ml) se añadió trietilamina (0.913 g, 9.03 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.776 g, 6.77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa 1 N de HCl. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar metanosulfonato de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencilo (2.1 g, 97 %) en forma de un polvo de color blanco. CL/EM (Método h) T_r = 2.92 min.; EM *m/z*: 481 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.83 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.40 ppm (s, 3H).

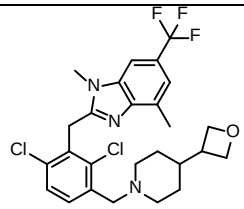
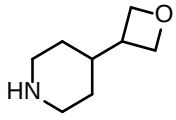
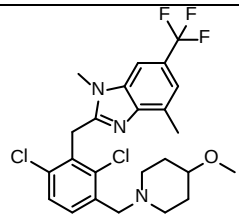
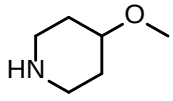
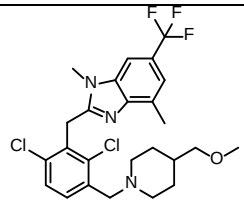
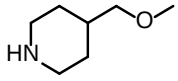
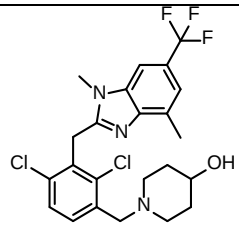
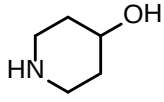
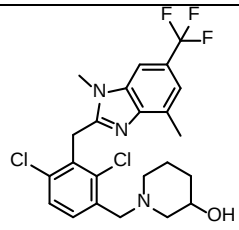
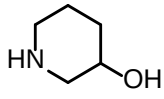
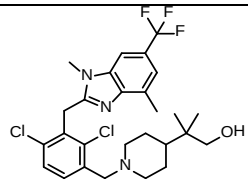
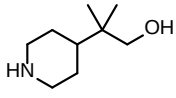
Etapa 3: 2-[[2,6-dicloro-3-[[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]metil]fenil]metil]-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol

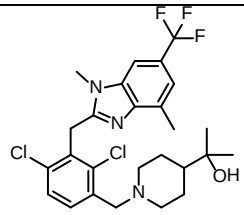
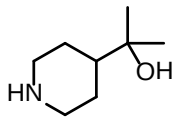
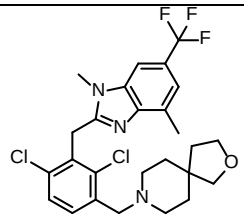
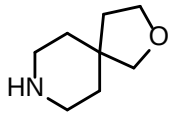
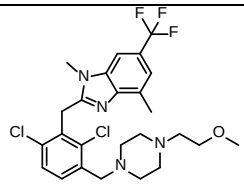
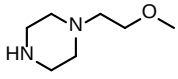
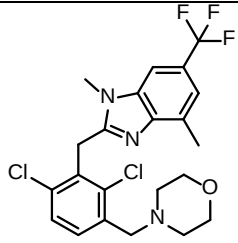
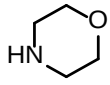
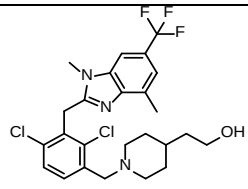
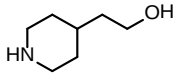
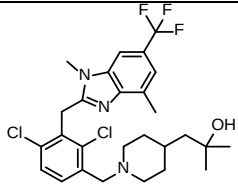
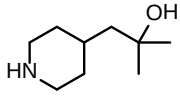
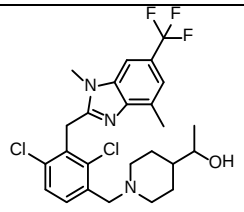
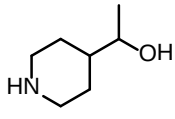


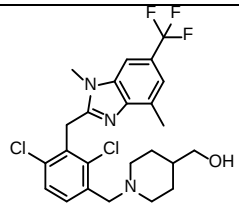
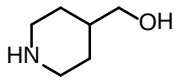
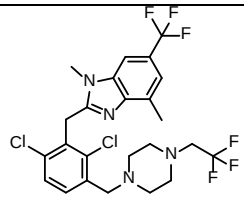
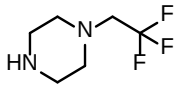
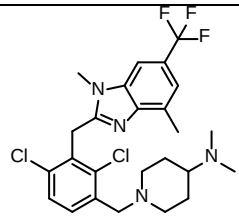
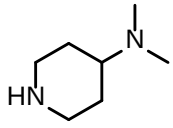
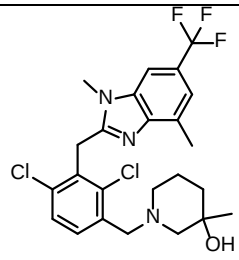
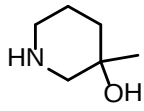
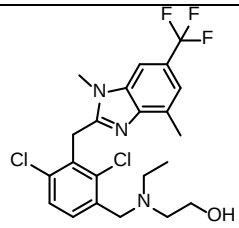
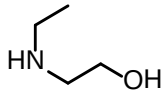
A una solución de clorhidrato de 4-(2-metoxietil)piperidina (52 mg, 0.29 mmol) en DMF (0.5 ml) se añadió carbonato potásico (40 mg, 0.29 mmol) y metanosulfonato de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencilo (70 mg, 0.145 mmol) en una solución en DMF (1.5 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 18 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó por filtración a través de una membrana hidrófoba y se concentró. El residuo se purificó por CLEM preparativa para dar 2-[[2,6-dicloro-3-[[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]metil]fenil]metil]-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)benzoimidazol (52 mg, 68 %). CL/EM (HPLC) T_r = 1.24 min.; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.32 (t, *J*= 6Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.10 (m, 2H)

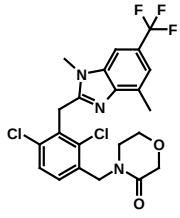
Tabla BW. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de metanosulfonato de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencilo usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

Ejemplo	Estructura	Amina de partida	T_r min (Método g)	*m/z* IEN+ $(M+H)^+$
BW-1			1.18	526
BW-2			1.20	500
BW-3			1.22	514
BW-4			1.12	486
BW-5			1.14	486
BW-6			1.23	542

BW-7			1.19	528
BW-8			1.19	526
BW-9			1.23	529
BW-10			1.28	472
BW-11			1.15	514
BW-12			1.22	542
BW-13			1.16	514

BW-14			1.14	500
BW-15			1.45	553
BW-16			0.97	513
BW-17			1.18	500
BW-18			1.14	474

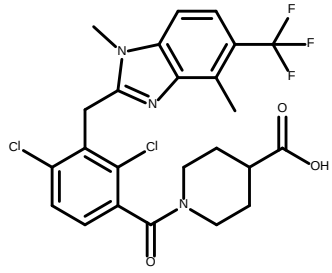
Ejemplo BX: 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencil)morfolin-3-ona



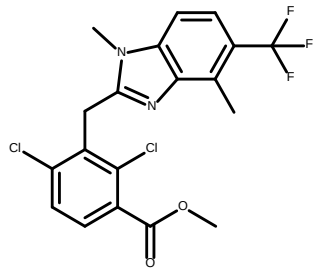
A una solución de morfolin-3-ona (42.0 mg, 0.416 mmol) en DMF (3 ml) se añadió hidruro sódico (19.11 mg, 0.478 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió metanosulfonato de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencilo (Ejemplo BW, Etapa 2) (100 mg, 0.208 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió agua y EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 40-70 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)bencil)morfolin-3-ona (20 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (HPLC) T_r = 1.62 min.; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

Ejemplo BY: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico



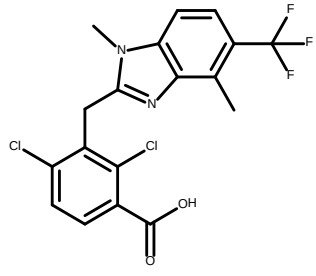
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.2 g, 61 %) a partir de *N*1,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (Preparación N.º 30) (880 mg, 4.31 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación N.º 2) (1.13 g, 4.31 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.50 min.; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.6 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico

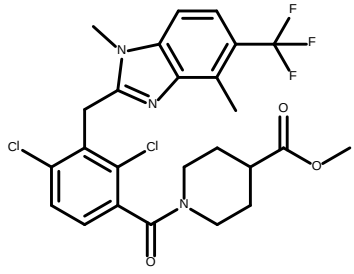


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (1.09 g, 98 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.1 g, 2.55 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.08 min.; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.63 (ancho, 1H), 7.73 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=9 Hz, 1H),7.50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

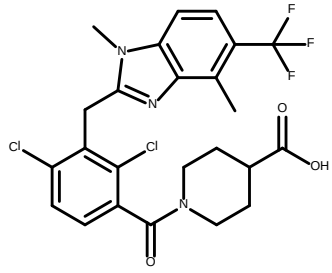
Etapa 3: 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (255 mg, 70 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (200 mg, 0.479 mmol) y clorhidrato de piperidin-4-carboxilato de metilo (103 mg, 0.575 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.34 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.43 y 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.62 y 3.57 (s, 3H), 3.30 (m., 1H),

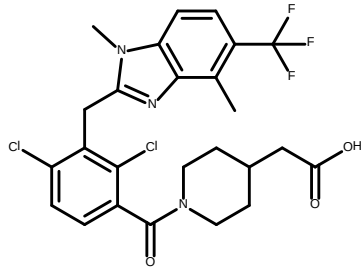
3.10 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.38-1.66 (m, 2H)

Etapa 4: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

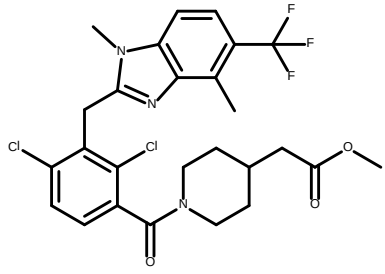


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico (80 mg, 32 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (254 mg, 0.468 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.55 min.; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.31 (ancho, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.42 y 7.35 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.50 (m, 2H).

Ejemplo BZ: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

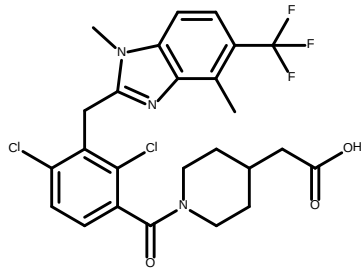


Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



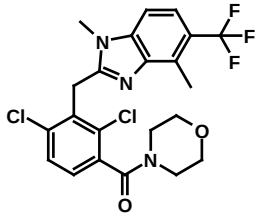
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (275 mg, 100 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BY, Etapa 2) (200 mg, 0.479 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (111 mg, 0.57 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.39 min.; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.61 (m, 1H), 7.55 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.40 y 7.33 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.59 y 3.55 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.47 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



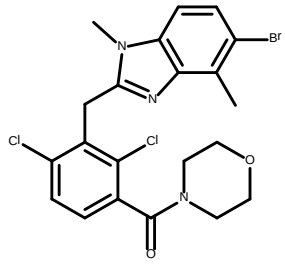
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (210 mg, 76 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (272 mg, 0.46 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.57 min.; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.07 (ancho, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.50(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.40 y 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.4.62 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.48, 2.47 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.10 (m, 2H).

Ejemplo CA: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

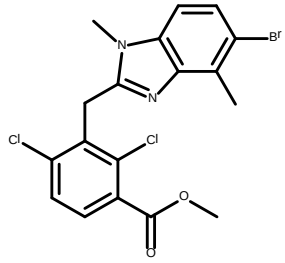


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (90 mg, 76 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo BY, Etapa 2) (200 mg, 0.479 mmol) y morfolina (31 mg, 0.360 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.63 min.; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ = 7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

Ejemplo CB: (3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona



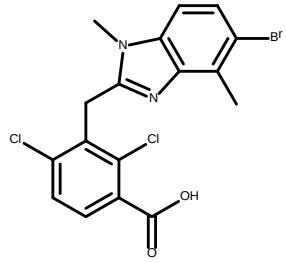
Etapa 1: 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-

diclorobenzoato de metilo (508 mg, 67 %) a partir de 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (Preparación N.º 31) (350 mg, 1.63 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación N.º 2) (428 mg, 1.63 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.98 min.; EM *m/z*: 441 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.75 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

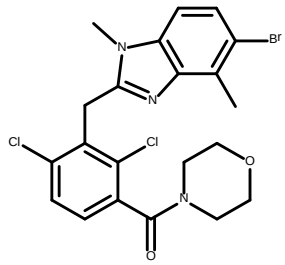
Etapa 2: ácido 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (450 mg, 93 %) a partir de 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (500 mg, 1.13 mmol).

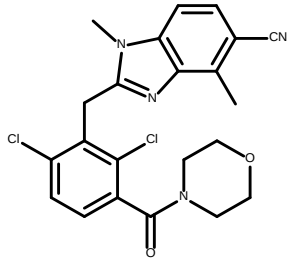
CL/EM (Método h) T_r = 2.14 min.; EM *m/z*: 427 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.71 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Etapa 3: (3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (465 mg, 84 %) a partir de ácido 3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (436 mg, 4.02 mmol) y morfolina (133 mg, 1.53 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.53 min.; EM *m/z*: 496 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 4.63 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.55 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

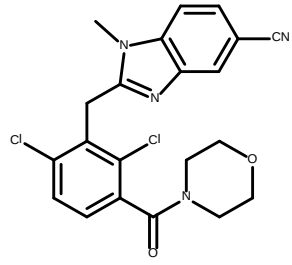
Ejemplo CC: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



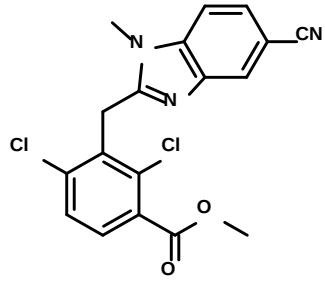
En un vial para microondas se pusieron (3-((5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (Ejemplo CB, Etapa 3) (140 mg, 0.28 mmol), cianuro de cinc (24.8 mg, 0.211 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (32.5 mg, 0.028 mmol) en DMF (800 µl) y la mezcla de reacción se agitó a

120 ºC durante 60 minutos en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. Se añadió agua sobre el filtrado. Las capas se separaron y la acuosa se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 50-60 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (30 mg, 23 %). CL/EM (Método g) T_r = 1.32 min.; EM *m/z*: 443 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo CD: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo

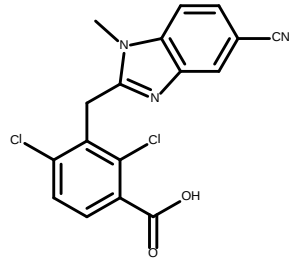


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (460 mg, 82 %) a partir de 3-amino-4-(metilamino)benzonitrilo (documento WO 2003060078) (220 mg, 1.49 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación N.º 2) (393 mg, 1.49 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.39 min.; EM *m/z*: 374 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.04 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=9, 1.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

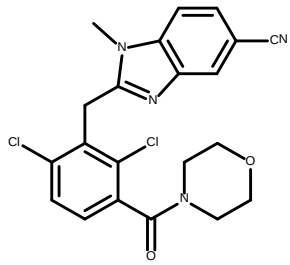
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (400 mg, 92 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (450 mg, 1.20 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 1.80 min.; EM *m/z*: 360 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.04 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

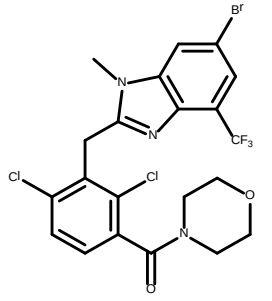
Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



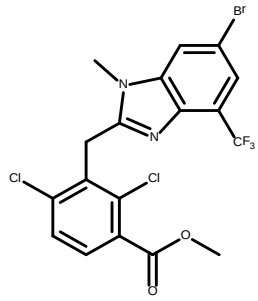
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (178 mg, 38 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (387 mg, 1.07 mmol) y morfolina (140 mg, 1.61 mmol). CL/EM (HPLC) T_r = 1.19 min.; EM *m/z*: 429 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 2H).

Ejemplo CE: (3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona

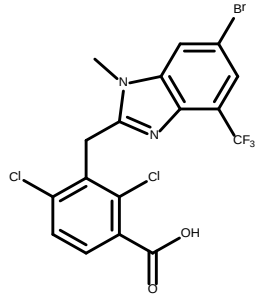


Etapa 1: 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (827 mg) a partir de 5-bromo-*N*1-metil-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (Preparación N.º 32) (450 mg, 1.67 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación N.º 2) (440 mg, 1.67 mmol). Se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método h) T_r = 3.19 min.; EM *m/z*: 494 $[M+H]^+$.

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico

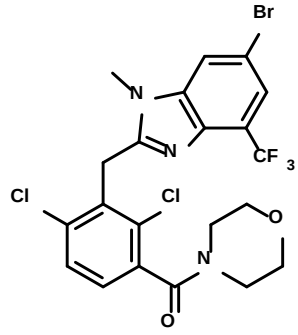


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (487 mg, 88 %) a partir de 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-

2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (830 mg, 1.67 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.77 min.; EM *m/z*: 481 $[M+H]^+$.

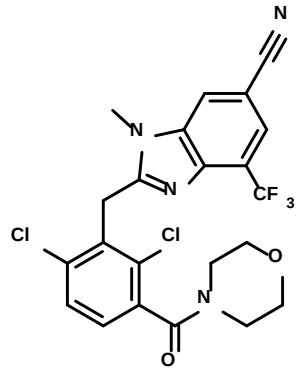
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.24 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

Etapa 3: (3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona



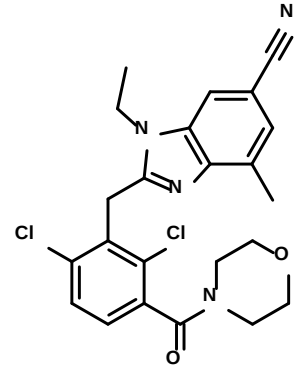
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (442 mg, 79 %) a partir de ácido 3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (478 mg, 0.99 mmol) y morfolina (86 mg, 0.99 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.76 min.; EM *m/z*: 550 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.12 (m, 2H).

Ejemplo CF: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo

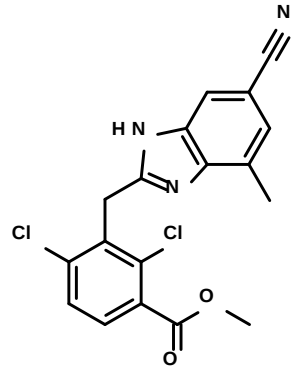


Usando un procedimiento similar al Ejemplo CC, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (57 mg, 42 %) a partir de (3-((6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (Ejemplo CE, Etapa 3) (151 mg, 0.0.27 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.50 min.; EM *m/z*: 497 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.58 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.12 (m, 2H).

Ejemplo CG: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-etil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo

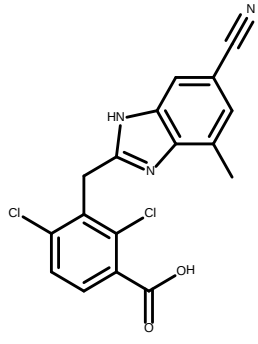


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.16 g, 76 %) a partir de 3,4-diamino-5-metilbenzonitrilo (documento WO2005021510) (600 mg, 4.08 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación N.º 2) (440 mg, 1.67 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.35 min.; EM *m/z*: 374 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.07 y 12.78 (ancho, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

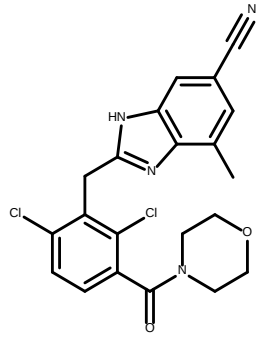
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (462 mg, 76 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoato de metilo (600 mg, 1.60 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 1.72 min.; EM *m/z*: 360 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.74 (s, 3H).

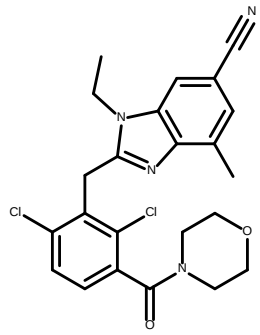
Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (129 mg, 71 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)benzoico (150 mg, 0.416 mmol) y morfolina (43.5 mg, 0.5 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 1.97 min.; EM *m/z*: 429 $[M+H]^+$.

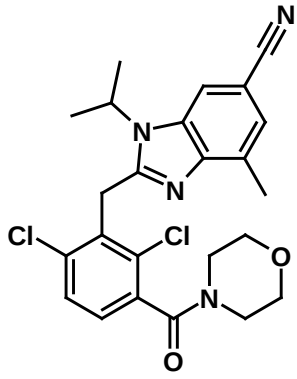
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.04 y 12.76 (s, 1H), 7.85 y 7.76 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.50 y 2.45 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-etil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



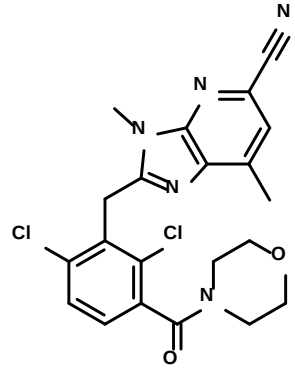
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-etil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (63 mg, 47 %) a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (125 mg, 0.29 mmol) y bromoetano (56 mg, 0.52 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.43 min.; EM *m/z*: 457 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.45 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Ejemplo CH: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-isopropil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo

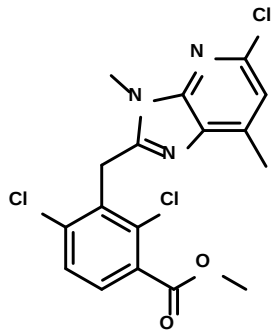


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, Etapa 4, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-isopropil-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (20 mg, 14 %) a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (Ejemplo CG, Etapa 3) (130 mg, 0.30 mmol) y 2-yodopropano (61 mg, 0.36 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.52 min.; EM *m/z*: 471 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 8.15 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.05 (sept, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.64 (d, *J*=6.9 Hz, 6H).

Ejemplo CI: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carbonitrilo

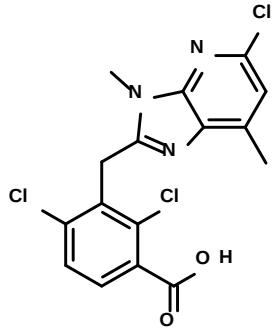


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo BJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (350 mg, 50 %) a partir de 6-cloro-*N*2,4-dimetilpiridin-2,3-diamina (Preparación N.º 25) (150 mg, 0.874 mmol) y ácido 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil)acético (Preparación N.º 2) (230 mg, 0.874 mmol) y se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método h) T_r = 2.78 min.; EM *m/z*: 398 $[M+H]^+$.

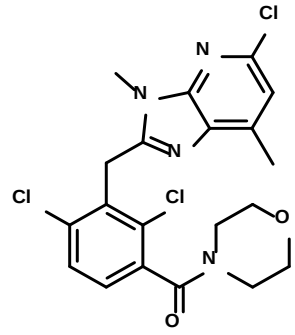
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, para proporcionar ácido 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (250 mg, 86 %) se preparó a partir de 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-

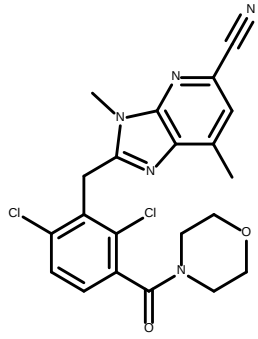
2-il)metil)benzoato de metilo (300 mg, 0.753 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.21 min.; EM *m/z*: 384 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 13.64 (ancho, 1H), 7.72 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



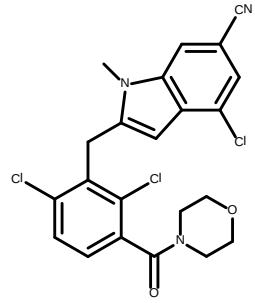
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (160 mg, 87 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (150 mg, 0.390 mmol) y morfolina (51 mg, 0.585 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.43 min.; EM *m/z*: 453 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.63 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.13 (s,1H), 4.63 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carbonitrilo

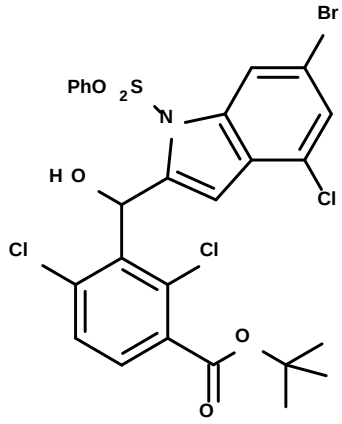


En un vial para microondas se pusieron (2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (70 mg, 0.154 mmol), cianuro de cinc (15.40 mg, 0.131 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (17.83 mg, 0.015 mmol) en DMF (250 µl) y la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 30 minutos en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. Después, el filtrado se lavó con agua. Las capas se separaron y la acuosa se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carbonitrilo (18 mg, 26 %). CL/EM (Método g) T_r = 1.32 min.; EM *m/z*: 444 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 16Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 16Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

Ejemplo CJ: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo



Etapa 1: 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de terc-butilo

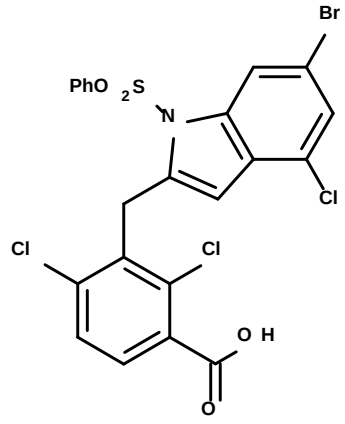


A una solución de 6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (Preparación N.º 48) (200 mg, 0.54 mmol) en THF (1.5 ml) y enfriada a -78 ºC se añadió diisopropilamida de litio (0.30 ml, 0.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 ºC. Se añadió 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de terc-butilo (Preparación N.º 33, Etapa B) (178 mg, 0.65 mmol) en una solución en THF (1.5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(eluyendo con 0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de terc-butilo (262 mg, 75 %). CL/EM (Método j) T_r = 2.75 min.; EM *m/z*: 702 $[M-H]^-$ + CH_3COOH

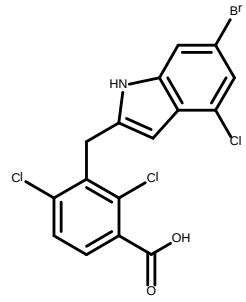
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.11 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J=6 Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 1.54 ppm (s, 9H)

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



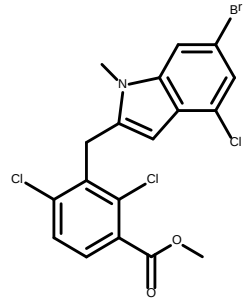
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (1.17 g, 93 %) a partir de 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de terc-butilo (1.42 g, 2.2 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.81 min.; EM *m/z*: 570 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.27 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 4.55 (s, 2H).

Etapa 3: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 100 %) a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (870 mg, 1.52 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 2.48 min.; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$

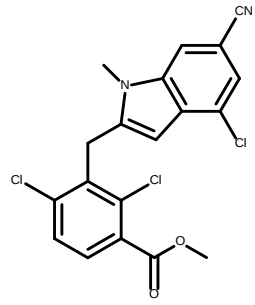
Etapa 4: 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (568 mg, 81 %) a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 1.52 mmol). CL/EM (Método j) T_r = 2.46 min.; EM *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^1H

RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.80 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

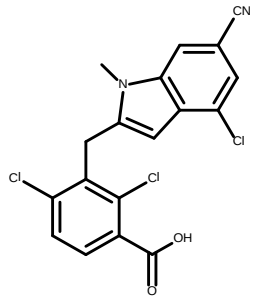
Etapa 5: 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (559 mg, 1.211 mmol) en N,N-dimetilformamida (4.3 ml) se añadió cianuro de cinc (107 mg, 0.908 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (140 mg, 0.121 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC en microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (200 mg, 40 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.59 min.; EM *m/z*: 405 $[M-H]^-$

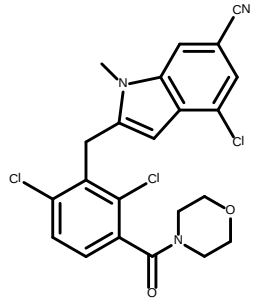
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.18 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Etapa 6: ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (180 mg, 94 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (198 mg, 0.48 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.25 min.; EM *m/z*: 393 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.60 (a, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz,, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz,, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

Etapa 7: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo

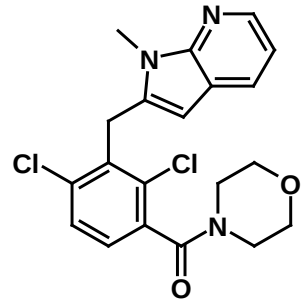


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo (89 mg, 82 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-

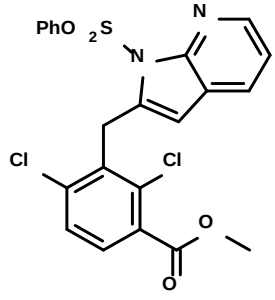
6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (90 mg, 0.23 mmol) y morfolina (23.9 mg, 0.27 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.69 min.; EM *m/z*: 462 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).

Ejemplo CK: (2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



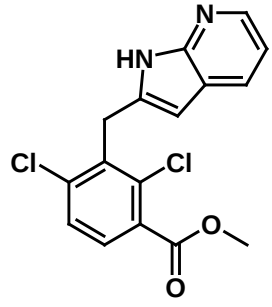
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (descrita en el documento WO2006/050076) (1.5 g, 5.81 mmol) en THF (45 ml) y enfriada a -78 ºC se añadió gota a gota butillitio (2.439 ml, 6.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a -78 ºC. La mezcla de reacción se calentó a -20 ºC y se

agitó 5 minutos a esta temperatura. A -78 ºC, se añadió gota a gota 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (Preparación N.º 1, Etapa B) (2.249 g, 7.55 mmol) disuelto previamente en THF, (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a -78 ºC y durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (1 g, 22 %). CL/EM (Método h) T_r = 3.09 min.; EM *m/z*: 475 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.32 (dd, *J* = 4.8Hz, 1.6Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.87-7.62 (m, 6H), 7.23 (dd, *J* = 4.8Hz, 7.7Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

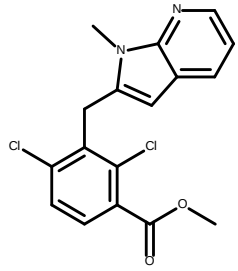
Etapa 2: 3-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo 3-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (125 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco a partir

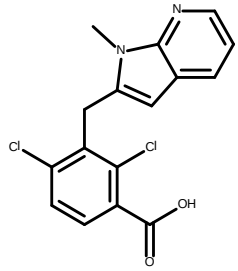
de 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (250 mg, 0.526 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.34 min.; EM *m/z*: 335 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.71 (ancho, 1H), 8.12 (dd, *J* = 5Hz, 1.6Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.7Hz, 1.6Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.7Hz, 5Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (97 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 3-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (123 mg, 0.367 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.70 min.; EM *m/z*: 349 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.19 (dd, *J* = 4.6Hz y 1.5Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.1Hz y 1.5Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 4.6Hz y 7.1Hz, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

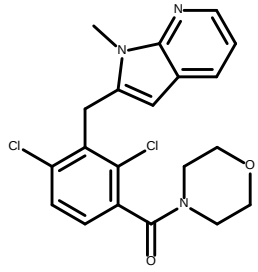
Etapa 4: ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (87 mg, 96 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (94 mg, 0.269 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 2.44 min.; EM *m/z*: 335 $[M+H]^+$

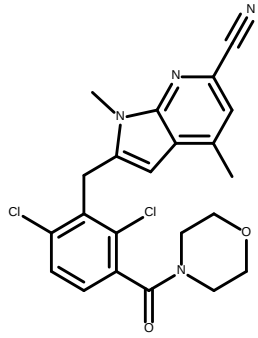
Etapa 5: (2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona:



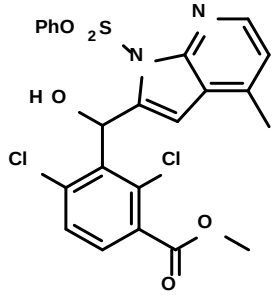
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo (2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (82 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (86 mg, 0.257 mmol) y morfolina (33.5 mg, 0.385 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.34 min.; EM *m/z*: 404 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 8.19 (dd, *J* = 4.6Hz, y 1.5Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.9Hz, y 1.5Hz, 1H), 7.67(d, *J* =

8.4Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 4.6Hz, y 7.9Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 2H).

Ejemplo CL: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carbonitrilo



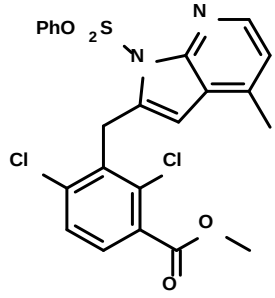
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de diisopropilamida de litio (8.81 ml, 17.63 mmol) en THF (27 ml) enfriada a -25 ºC se añadió gota a gota durante 10 minutos 4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (descrita en el documento WO2013/015984**)** (2.40 g, 8.81 mmol) en solución en THF (44 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20-25 minutos a -25 ºC. Se añadió gota a gota 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de metilo (Preparación N.º 1, Etapa C) (2.157 g, 9.25

mmol) disuelto previamente en THF (22 ml) durante 15 minutos a -25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a -25 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (1.32 g, 27 %) en forma de una espuma de color naranja. CL/EM (Método h) T_r = 2.69 min.; EM *m/z*: 505 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.20 (d, *J* = 4.9Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 1.1Hz, 6.1Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.9Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 1.1Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 6.1Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

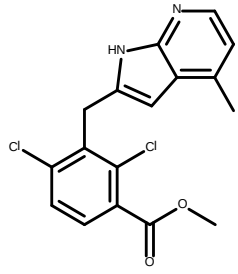
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (1.85 g, 70 %) (mezcla con doble enlace exocíclico) a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-

(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (2.12 g, 4.19 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 3.00 min. y 3.11 min; EM *m/z*: 489 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 8.15 (m, 3H), 7.85 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 4H), 7.06 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

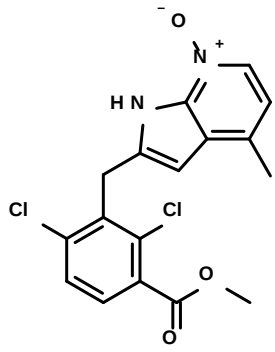
Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (86 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (130 mg, 0.266 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.27 min; EM *m/z*: 349 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 11.55 (ancho, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.9Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.9Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

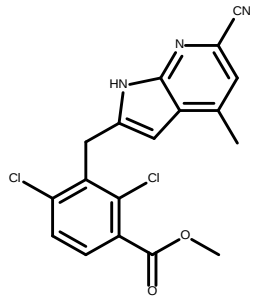
Etapa 4: 7-óxido de 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



A una solución de 2,4-dicloro-3-((4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (160 mg, 0.458 mmol) en DME (6 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (138 mg, 0.802 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, el residuo se solubilizó en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad para dar 7-óxido de 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (140 mg, 84 %). CL/EM (Método h) T_r = 2.14 min; EM *m/z*: 365 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 12.60 (ancho, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.2Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 6.4Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

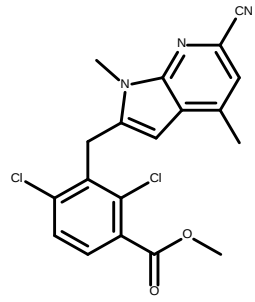
Etapa 5: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 7-óxido de 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (70 mg, 0.192 mmol) en ACN (4 ml) se añadió trietilamina (0.067 ml, 0.479 mmol) y después cianuro de trimetilsililo (0.154 ml, 1.150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Se añadieron más trietilamina (0.067 ml, 0.479 mmol) y cianuro de trimetilsililo (0.154 ml, 1.150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (22 mg, 30 %).

CL/EM (Método k) T_r = 2.93 min; EM *m/z*: 374 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 12.29 (ancho, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

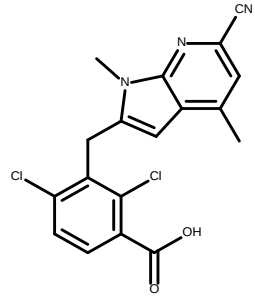
Etapa 6: 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (63 mg, 95 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (64 mg, 0.171 mmol)

CL/EM (Método h) T_r = 3.06 min; EM *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 7.83 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

Etapa 7: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico

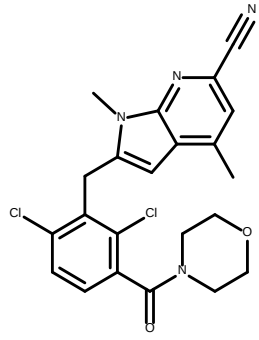


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-

b]piridin-2-il)metil)benzoico (59 mg, 99 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (62 mg, 0.160 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.56 min; EM *m/z*: 374 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 Mhz): δ 13.66 (ancho, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

Etapa 8: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carbonitrilo

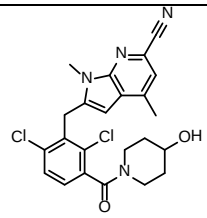
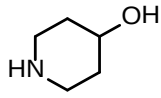
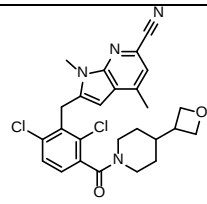
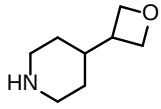


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carbonitrilo (55 mg, 79 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (58 mg, 0.155 mmol) y morfolina (23.5 mg, 0.23 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.57 min; EM *m/z*: 443 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 Mhz): δ 7.69 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).

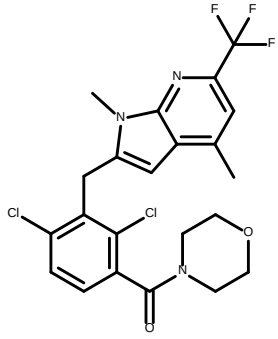
Tabla CL. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-

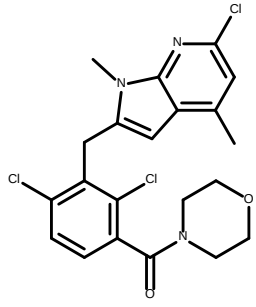
il)metil)benzoico (Ejemplo CL, Etapa 7) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**T_r min (Método g)**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
CL-1			1.44	457
CL-2			1.61	497

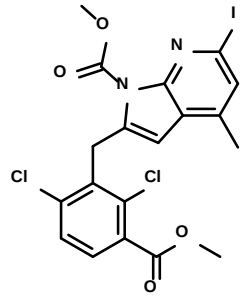
Ejemplo CM: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

Ejemplo CM1: (2,4-dicloro-3-((6-cloro-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona





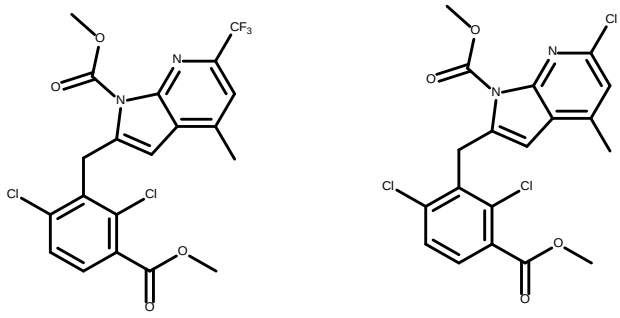
Etapa 1: 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-6-yodo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de metilo



A una solución de 7-óxido de 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (preparada de un modo similar al Ejemplo CL, Etapa 4) (60 mg, 0.164 mmol) en THF (3 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amina (0.034 ml, 0.164 mmol), yodotrimetilsilano (0.067 ml, 0.493 mmol) después gota a gota cloroformiato de metilo (0.025 ml, 0.33 mmol). La reacción se agitó 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-5 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-6-yodo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de metilo (33 mg, 14 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método h) T_r = 3.30 min; EM *m/z*: 533 $[M+H]^+$

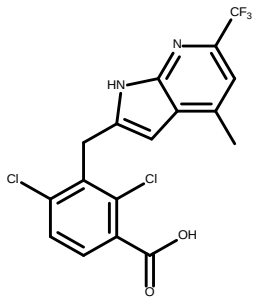
Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de metilo y

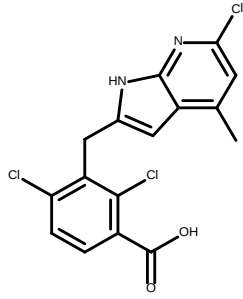
6-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de metilo



A una solución de 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-6-yodo-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de metilo (134 mg, 0.251 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron a temperatura ambiente 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0.127 ml, 1.005 mmol) y yoduro de cobre (I) (47.9 mg, 0.251 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 115 ºC durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. El residuo se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, con una solución acuosa al 10 % de LiCl y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar una mezcla de 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de metilo. CL/EM (Método h) T_r = 3.30 min; EM *m/z*: 475 $[M+H]^+$ y methyl 6-chloro-2-(2,6-dichloro-3-(methoxycarbonyl)benzyl)-4-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxylate (120 mg) with a 43/57 ratio. CL/EM (Método h) T_r = 3.12 min; EM *m/z*: 441 $[M+H]^+$

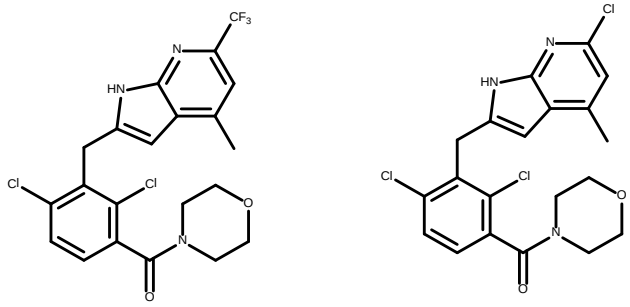
Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico y ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico





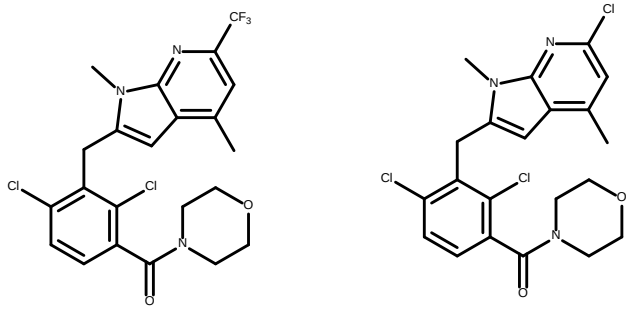
Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, se obtuvieron ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico CL/EM (Método h) T_r = 2.65 min; EM *m/z*: 403 $[M+H]^+$ y , ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (85 mg) CL/EM (Método h) T_r = 2.48 min; EM *m/z*: 369 $[M+H]^+$ con una proporción 35/65 a partir de una mezcla de 2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de metilo y 6-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de metilo (120 mg) con una proporción 43/57.

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona y (2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvieron (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona CL/EM (Método h) T_r = 2.68 min; EM *m/z*: 472 $[M+H]^+$ y (2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (102 mg) CL/EM (Método h) T_r = 2.51 min; EM *m/z*: 438 $[M+H]^+$ con una proporción 39/61 a partir de una mezcla de ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico y ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (102 mg) con una proporción 35/65.

Etapa 5: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona y (2,4-dicloro-3-((6-cloro-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

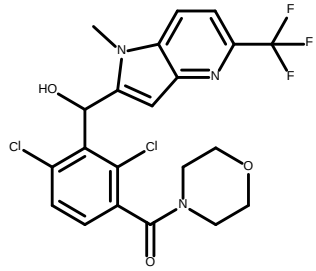


Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se obtuvieron (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (24 mg, 23 %)

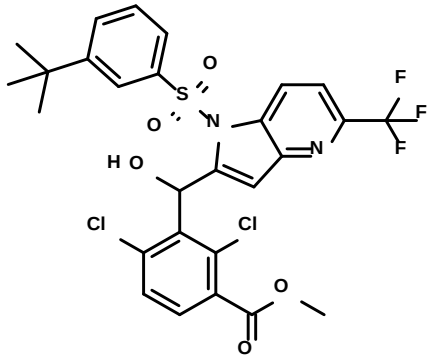
CL/EM (Método g) T_r = 1.83 min; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H) y (2,4-dicloro-3-((6-cloro-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (30 mg, 31 %)

CL/EM (Método g) T_r = 1.72 min; EM *m/z*: 452 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.35 (s, 3H) a partir de una mezcla de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona y (2,4-dicloro-3-((6-cloro-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (100 mg) con una proporción 39/61.

Ejemplo CN: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



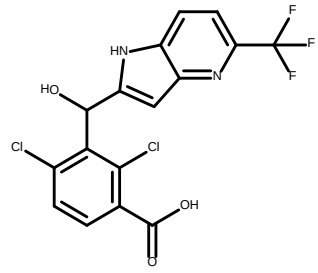
Etapa 1: 3-((1-((3-(*terc*-butil)fenil)sulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 3-((1-((3-(*terc*-butil)fenil)sulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (540 mg, 76 %) a partir de 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-yodo-6-(trifluorometil)piridin-3-il)bencenosulfonamida (descrita en el documento en WO2007/026104) (500 mg, 1.032 mmol) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (Preparación N.º 1) (348 mg, 1.342 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 3.43 min.; EM *m/z*: 615 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 8.70 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.70 (d, *J* =

7.9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.02 (ancho, 1H), 6.95 (ancho, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).

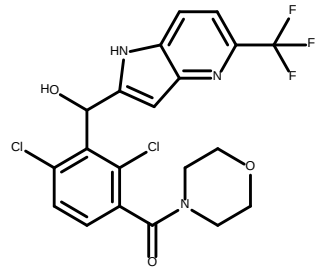
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico



A una solución de 3-((1-((3-(*terc*-butil)fenil)sulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (500 mg, 0.812 mmol) en THF (5 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (97 mg, 4.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hidróxido de litio (97 mg, 4.06 mmol) (10 mg, 1equiv.) y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl. La capa acuosa obtenida se extrajo con DCM y la capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (374 mg, 45 %) en forma de un sólido de color pardo. CL/EM (Método h) T_r = 1.85 min.; EM *m/z*: 405 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 11.76 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 9Hz, 1H),

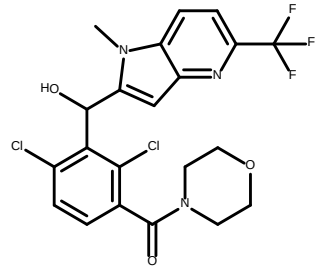
7.68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6.82 (ancho, 1H), 6.20 (s, 1H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (87 mg, 15 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (370 mg, 0.913 mmol) y se usó en bruto en la siguiente etapa y morfolina (239 mg, 2.74 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.07 min.; EM *m/z*: 474 $[M+H]^+$.

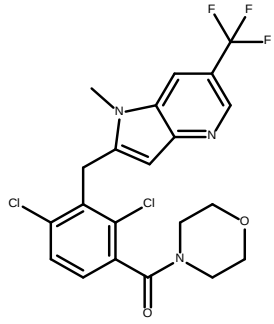
Etapa 4: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



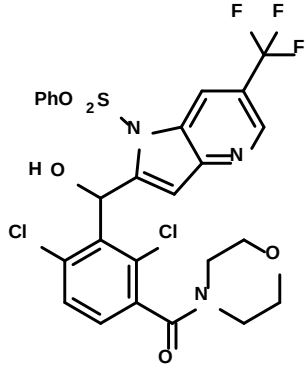
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (28 mg,

34 %) a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (80 mg, 0.169 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.36 min.; EM *m/z*: 488 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz,) δ 8.13 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.32 y 6.29 (s, 1H), 3.88 y 3.86 (s, 3H), 3.66 (m, 3H), 3.55 (m, 3H), 3.21 (m, 2H).

Ejemplo CO: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



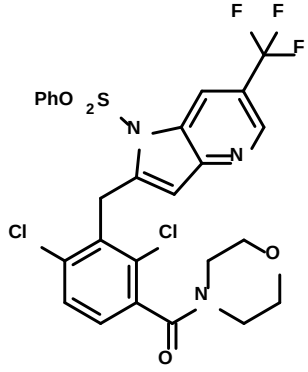
Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (520 mg,

87 %) a partir de *N*-(2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-il)bencenosulfonamida (Preparación N.º 26) (370 mg, 0.971 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (Preparación N.º 3) (396 mg, 1.262 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.62 min.; EM *m/z*: 614 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz,) δ 8.92 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 y 7.45 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.03 y 6.92 (s, 1H), 6.98 y 6.88 (m, 1H), 6.87 y 6.83 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 2H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

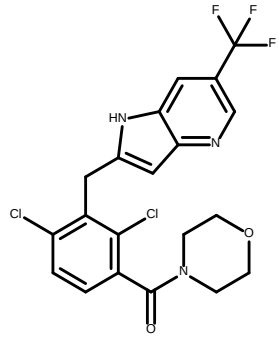


Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (314 mg, 96 %) a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (336 mg, 0.547 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 3.05 min.; EM *m/z*: 598 $[M+H]^+$.

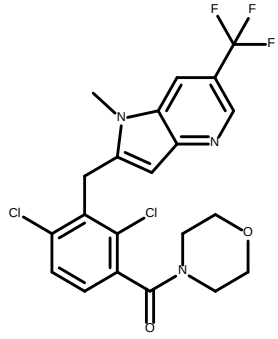
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 8.89 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.21 (m, 2H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



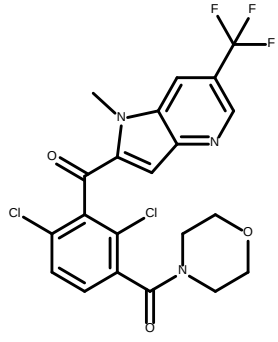
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (237 mg, 100 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (310 mg, 0.518 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 2.10 min.; EM *m/z*: 456 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 11.83 (ancho, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.19 (m, 2H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona:

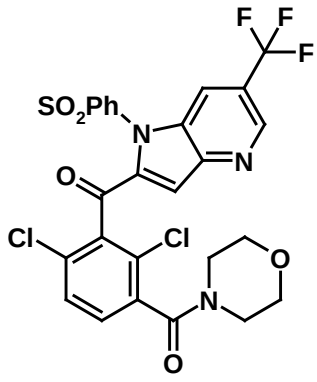


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (16 mg, 31 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (50 mg, 0.109 mmol) CL/EM (Método g) T_r = 1.46 min.; EM *m/z*: 472 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz,) δ 8.57 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.21 (m, 2H).

Ejemplo CP: (2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona



Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona

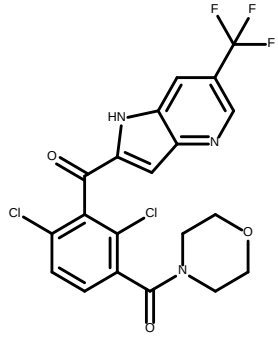


A una solución de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo CO, Etapa 1) (580 mg, 0.944 mmol) en dicloroetano (10 ml) se añadió dióxido de manganeso (821 mg, 9.44 mmol) y la mezcla se agitó a 85 ºC durante 24 horas. La mezcla se filtró y se lavó con DCM y ACN. El filtrado se concentró para dar (2,4-dicloro-3-(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (540 mg, 80 %) en forma de un polvo de color beige.

CL/EM (Método h) T_r = 2.92 min.; EM *m/z*: 612 $[M+H]^+$.

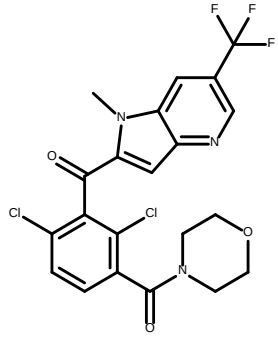
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 9.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 9Hz, 2H), 7.85 (ancho, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.25 (m, 2H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-(6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó (2,4-dicloro-3-(6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (363 mg, 86 %) a partir de (2,4-dicloro-3-(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (530 mg, 0.865 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.31 min.; EM *m/z*: 472 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 13.00 (ancho, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.50 y 7.20 (ancho, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 1H).

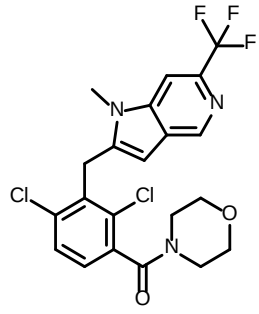
Etapa 3: (2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona



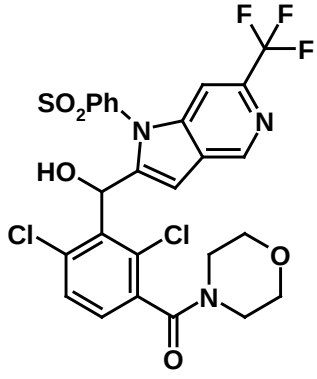
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (28 mg, 27 %) a partir

de (2,4-dicloro-3-(6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)fenil)(morfolino)metanona (100 mg, 0.212 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.56 min.; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz,) δ 8.87 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.45 (ancho, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.66 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.26 (m, 2H).

Ejemplo CQ: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



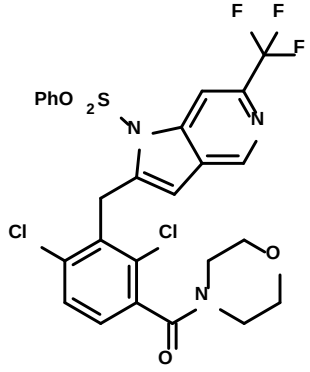
Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (1.94 g,

68 %) a partir de *N*-(5-yodo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida (Preparación N.º 27) (2 g, 4.67 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona (Preparación N.º 3) (1.902 g, 6.07 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.63 min.; EM *m/z*: 614 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz) δ 9.07 y 9.05 (s, 1H), 8.32 y 8.29 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.79 y 6.74 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 2H).

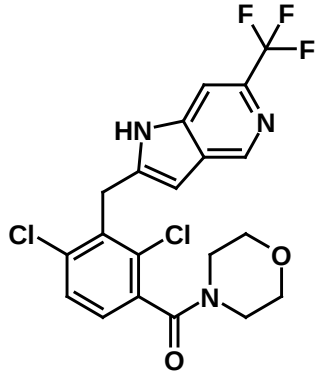
Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (2.1 g, 100 %) a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (1.93 g, 3.14 mmol). CL/EM (Método k) T_r = 3.14 min.; EM *m/z*: 598 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 8.94 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.96 (m, 1H),

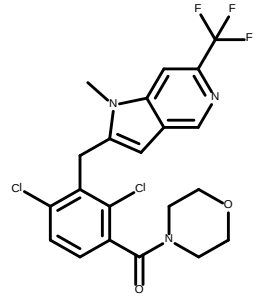
7.81 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.16 (m, 2H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



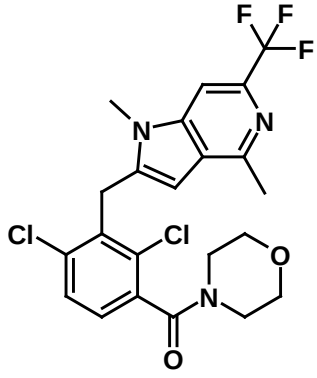
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (1.05 g, 65 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (2.1 g, 3.51 mmol). CL/EM (Método k) T_r = 2.35 min.; EM *m/z*: 458 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 12.05(ancho, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.18 (m, 2H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

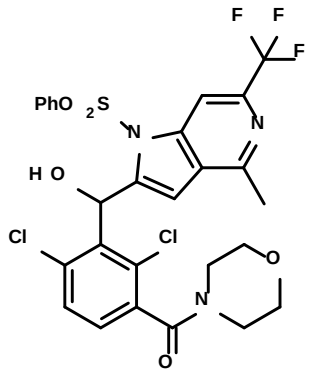


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (78mg, 50 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (150 mg, 0.327 mmol) CL/EM (Método g) T_r = 2.36 min.; EM *m/z*: 472 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz,) δ 8.76 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.19 (m, 2H).

Ejemplo CR: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

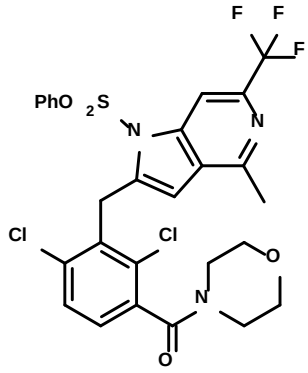


Etapa 1: (2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



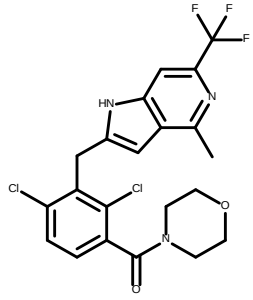
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (180 mg, 50 %) a partir de *N*-(3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida (Preparación N.º 39) (233 mg, 0.53 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (199 mg, 0.63 mmol) (Preparación N.º 3). CL/EM (Método i) T_r = 2.21 min; EM *m/z*: 628 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.14 (m, 1H), 7.94 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.74 y 6.81 (d, *J*=6 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.68 y 2.69 (s, 3H).

Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (202 mg, 100 %) a partir de (2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (175 mg, 0.28 mmol) en forma de una resina de color amarillo. El compuesto se usa directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 2.48 min; EM *m/z*: 612 $[M+H]^+$

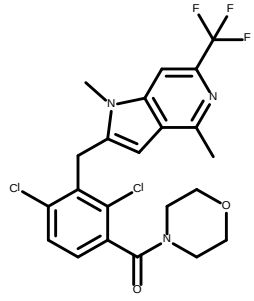
Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (115 mg, 87 %) a partir

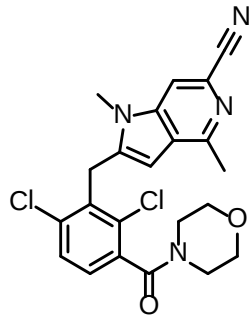
de (2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (171 mg, 0.28 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 1.98 min; EM *m/z*: 472 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.96 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (dm, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).

Etapa 4: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

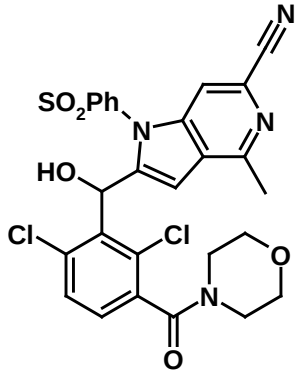


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (25 mg, 21 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (112 mg, 0.24 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.53 min; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.92 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.54 (s, 3H).

Ejemplo CS: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo



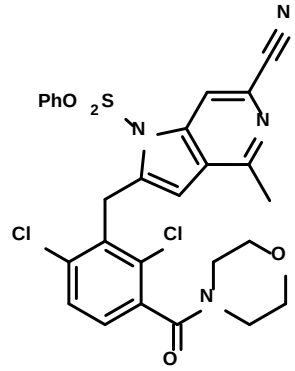
Etapa 1: 2-((2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 2-((2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo (204 mg, 42 %) a partir de *N*-(6-ciano-3-yodo-2-metilpiridin-4-il)bencenosulfonamida (Preparación N.º 40) (300 mg, 0.75 mmol) y (2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)fenil)(morfolino)metanona (283 mg, 0.90 mmol) (Preparación N.º 3). CL/EM (Método h) T_r = 2.37 min; EM *m/z*: 585 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.44 y 8.42 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.52 y 7.49 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.40 y 7.39 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.06 y 6.89

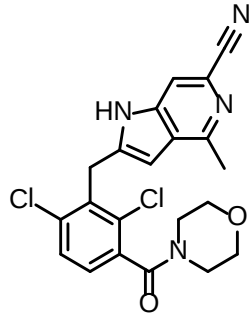
(s, 1H), 7.03 y 6.93 (d, *J*= 5.5 Hz, 1H), 6.83 y 6.77 (d, *J*= 5.5 Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.65 y 2.63 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo (248 mg, 100 %) a partir de 2-((2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.34 mmol) en forma de una resina de color amarillo. El compuesto se usa directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método h) T_r = 2.77 min; EM *m/z*: 569 $[M+H]^+$

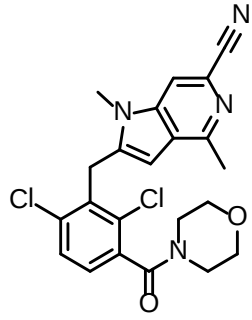
Etapa 3: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo (100 mg, 47 %) a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo (248 mg, 0.43 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.07 min; EM *m/z*: 429 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 12.14 (ancho, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

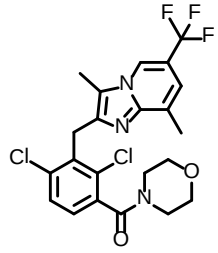
Etapa 4: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo



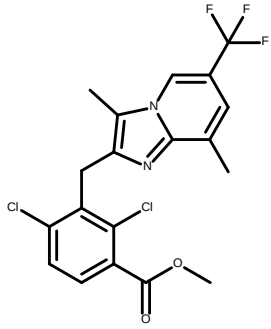
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo (18 mg, 16 %) a partir de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carbonitrilo (100 mg, 0.23 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.31 min; EM *m/z*: 443 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.52 (s, 3H).

Ejemplo CT: (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



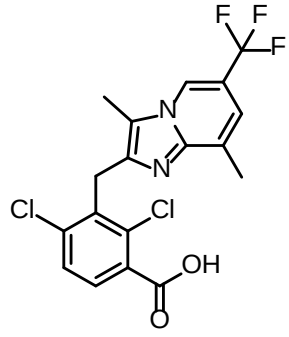
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-(3-cloro-2-oxobutil)benzoato de metilo (Preparación N.º 13) (176 mg, 0.568 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (300 µl) se añadió 3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (descrita en el documento WO2007/089034) (100 mg, 0.568 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 48 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (55 mg, 22 %) CL/EM (Método h) T_r = 2.96 min.; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz) δ 8.59 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.62

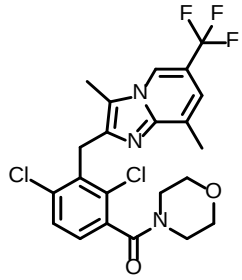
(d,*J* = 8Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico



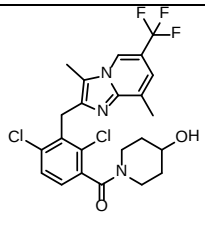
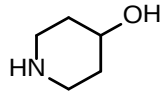
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (18 mg, 35 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (53 mg, 0.123 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 2.03 min.; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 13.57 (ancho, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

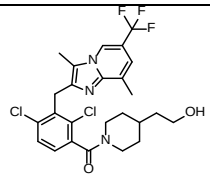
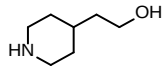
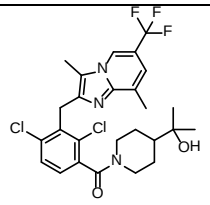
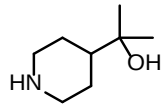
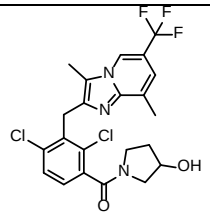
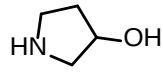
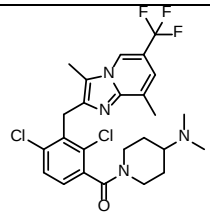
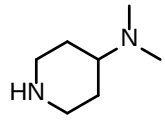
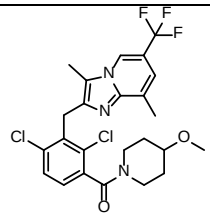
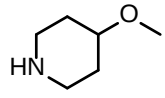
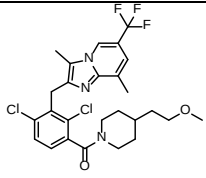
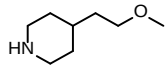
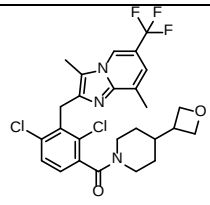
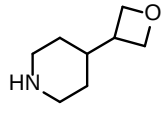
Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

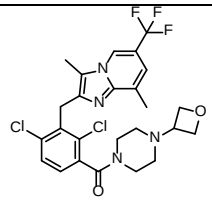
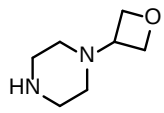
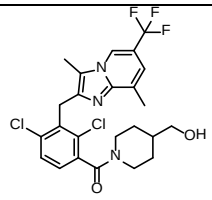
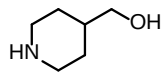
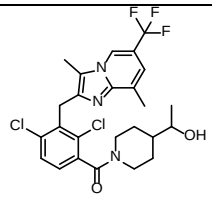
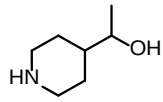
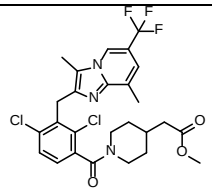
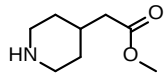


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (14 mg, 19 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (62mg, 0.149 mmol) y morfolina (19.4 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.47 min.; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz,) δ 8.59 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

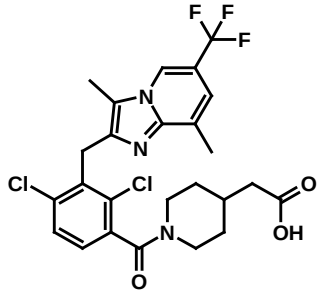
Tabla CT. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (Ejemplo CT, Etapa 2) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
CT-1			1.36 (Método g)	500

CT-2			1.48 (Método g)	528
CT-3			1.56 (Método g)	542
CT-4			1.34 (Método g)	486
CT-5			1.02 (Método g)	527
CT-6			1.64 (Método g)	514
CT-7			1.79 (Método g)	542
CT-8			1.59 (Método g)	540

CT-9			1.35 (Método g)	541
CT-10			1.42 (Método g)	514
CT-11			1.50 (Método g)	528
CT-12			2.40 (Método i)	556

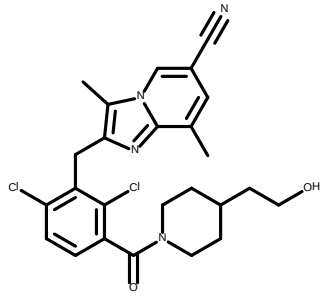
Ejemplo CU: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



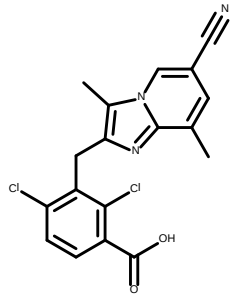
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (73 mg, 48 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-

6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (tabla CT, CT-12) (155 mg, 0.28 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.43 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.08 (ancho, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.32 y 7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.43 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Ejemplo CV: 2-[[2,6-dicloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carbonil]fenil]metil]-3,8-dimetil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonitrilo



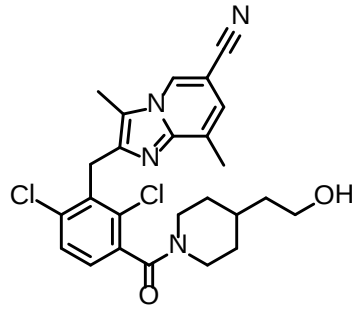
Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-3,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo CT, Etapa 1, seguido de Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-3,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (1.17 g,

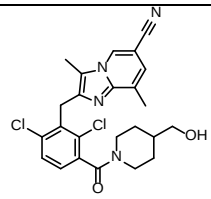
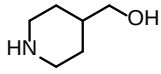
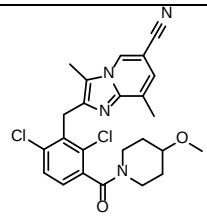
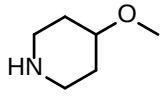
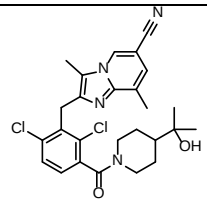
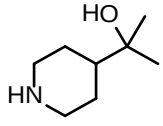
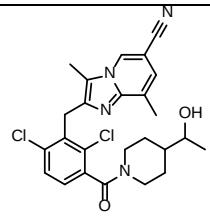
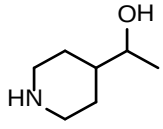
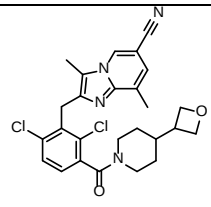
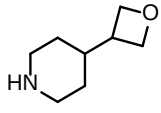
34 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(3-cloro-2-oxobutil)benzoato de metilo (Preparación N.º 13) (2.67 g, 8.64 mmol) y 6-amino-5-metilnicotinonitrilo (1.15 g, 8.64 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.74 min; EM *m/z*: 374 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.55 (ancho, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

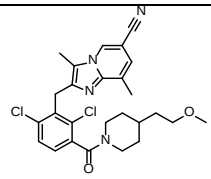
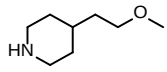
Etapa 2: 2-[[2,6-dicloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carbonil]fenil]metil]-3,8-dimetil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonitrilo



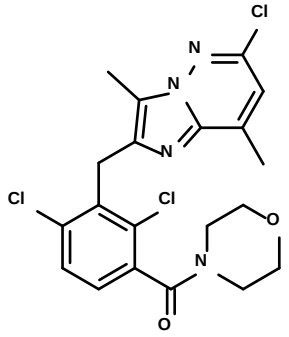
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-[[2,6-dicloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carbonil]fenil]metil]-3,8-dimetil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonitrilo (40 mg, 52 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-3,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (60 mg, 0.16 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.33 min; EM *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.94 (s, 1H), 7.54 y 7.53 (d, *J*=8.1, 1H), 7.31 y 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 0.94-1.20 (m, 2H).

Tabla CV. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciano-3,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)benzoico (Ejemplo CV, Etapa 1) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

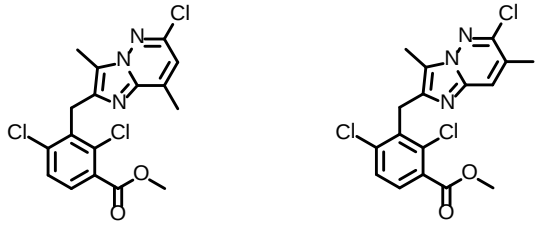
Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
CV-1			1.27 (Método g)	471
CV-2			1.46 (Método g)	471
CV-3			1.41 (Método g)	499
CV-4			1.35 (Método g)	485
CV-5			1.43 (Método g)	497

CV-6			1.62 (Método g)	499

Ejemplo CW: (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato de metilo y 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato de metilo

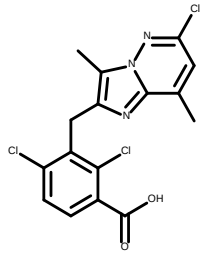


Usando un procedimiento similar al Ejemplo CT, Etapa 1, se prepararon 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato de metilo (47 mg, 34 %)

CL/EM (Método h) T_r = 3.10 min.; EM *m/z*: 398 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz) δ 7.68 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 6H);

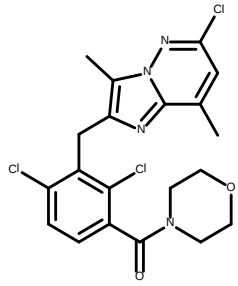
y 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato de metilo (38 mg, 28 %) a partir de una mezcla de 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina y 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina (Preparación N.º 28) (23.12 mg, 0.161 mmol) y 3-(3-bromo-2-oxobutil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (Preparación N.º 14) (57 mg, 0.161 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.98 min.; EM *m/z*: 398 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz,) δ 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico



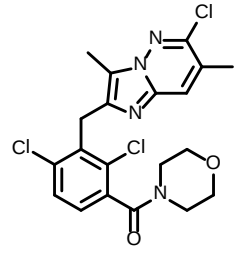
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (330 mg, 93 %) se preparó a partir de 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato de metilo (366 mg, 0.918 mmol) CL/EM (Método h) T_r = 2.47 min.; EM *m/z*: 384 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 13.57 (ancho, 1H), 7.65 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

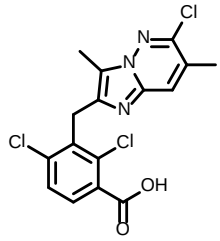


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (356 mg, 92 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (327 mg, 0.850 mmol) y morfolina (89 mg, 1.02 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.62 min.; EM *m/z*: 453 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 7.57 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.44 (s, 6H).

Ejemplo CY: (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

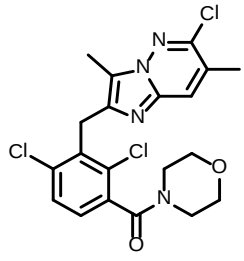


Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (21 mg, 66 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato de metilo (Ejemplo CW, Etapa 1) (33 mg, 0.083 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.30 min.; EM *m/z*: 384 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz,) δ 13.55 (ancho, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

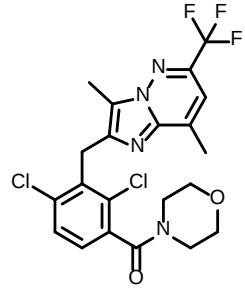
Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



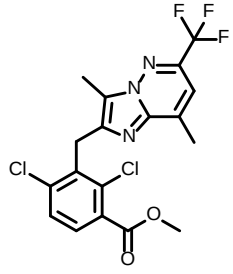
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (15 mg, 70 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (18 mg, 0.047 mmol) y morfolina (6.12 mg, 0.07 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.56 min.; EM *m/z*: 453 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz,) δ 7.99 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.33

(d, *J* = 8Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Ejemplo CZ: (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



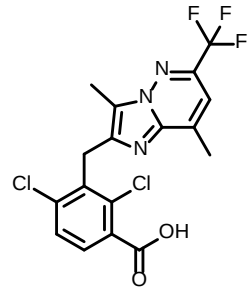
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo CT, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato de metilo (135 mg, 37 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(3-cloro-2-oxobutil)benzoato de metilo (Preparación N.º 13) (262 mg, 0.847 mmol) y 4-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (Preparación N.º 41) (150 mg, 0.847 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.65 min; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ

7.69 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.64 (, *J*=9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (d, *J*=1 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H).

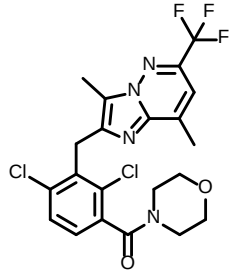
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (100 mg, 80 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato de metilo (129 mg, 0.29 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.27 min; EM *m/z*: 418 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.61 (ancho, 1H), 7.65 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.55 (d, *J*=0.8 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H).

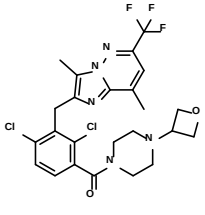
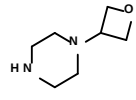
Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

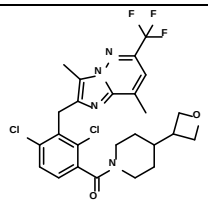
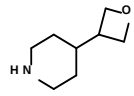
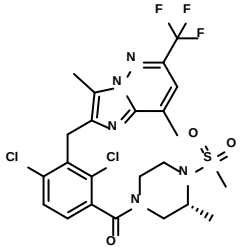
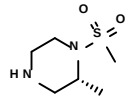


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (22 mg, 38 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoato de metilo (48 mg, 0.11 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.75 min; EM *m/z*: 487 $[M+H]^+$

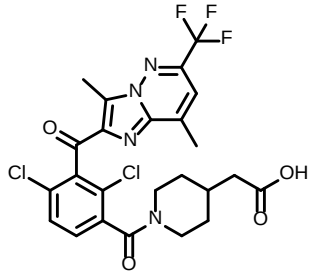
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.54 (d, *J*=0.9 Hz, 3H) 2.50 (s, 3H).

Tabla CZ. Los siguientes ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento que en el ejemplo CZ, etapa 3 con las aminas adecuadas.

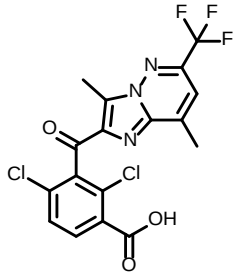
Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
CZ-1			1.58 (método g)	542

CZ-2			1.83 (método g)	541
CZ-3			1.78 (método g)	578

Ejemplo CZ-1A: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



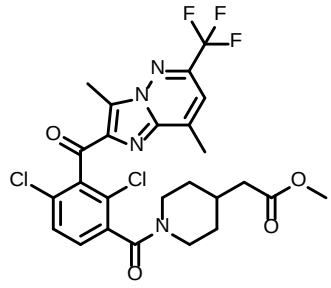
Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo AD, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonil)benzoico (347 mg, 43 %) a partir de ácido 2,4-

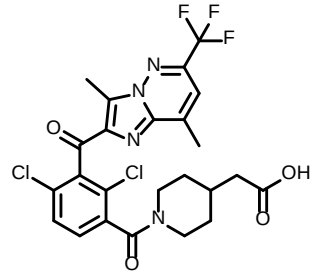
dicloro-3-((3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)benzoico (420 mg, 1 mmol) (ejemplo CZ, Etapa 2). CL/EM (Método g) : T_r = 1.78 min; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 13.67 (ancho,1H), 7.92 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)

Etapa 2: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



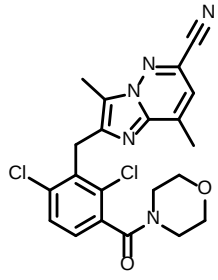
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (45 mg, 57 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonil)benzoico (60 mg, 0.14 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (40 mg, 0.21 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.33 min; EM *m/z*: 571 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.95 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Etapa 3: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



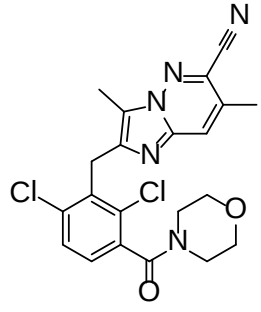
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (31 mg, 70 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,8-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (45 mg, 0.08 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.66 min; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ = 12.11 (ancho, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.59 y 7.52 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.57 (m, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.18 (m, 2H).

Ejemplo DA: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carbonitrilo



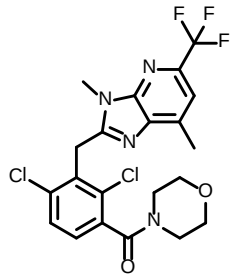
Usando un procedimiento similar al Ejemplo CI, Etapa 4, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carbonitrilo (41 mg, 79 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,8-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo CW, Etapa 3) (50 mg, 0.11 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.52min; EM *m/z*: 444 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.54 m (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo DB: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carbonitrilo

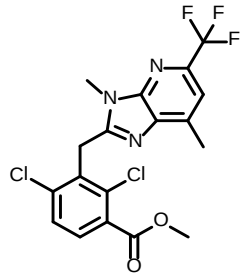


Usando un procedimiento similar al Ejemplo CI, Etapa 4, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carbonitrilo (30 mg, 13 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((6-cloro-3,7-dimetilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (Ejemplo CY, Etapa 2) (100 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.48 min; EM *m/z*: 444 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.10 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (m, 3H).

Ejemplo DC: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo

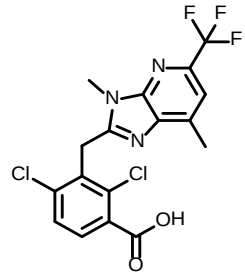


A una solución de 2,4-dicloro-3-((5-cloro-3,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (Ejemplo CI, Etapa 1) (350 mg, 0.878 mmol) en DMF (2.5 ml) se añadieron 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0.333 ml, 2.63 mmol) y yoduro de cobre (I) (167 mg, 0.878 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 115 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, con una solución acuosa al 10 % de LiCl, con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-5 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato

de metilo (165 mg, 17 %) en forma de un polvo amarillo pálido. El producto se usó directamente en la siguiente etapa.

CL/EM (Método h) T_r = 2.86 min; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$

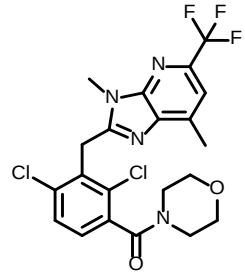
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (210 mg, 94 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (230 mg, 0.53 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.15 min; EM *m/z*: 418 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.84 y 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.87 (m, 3H), 2.39 y 2.37 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

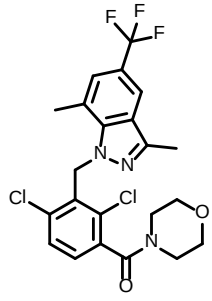


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (33 mg, 13 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)benzoico (210 mg, 0.50 mmol) y morfolina (125 mg, 0.65 mmol).

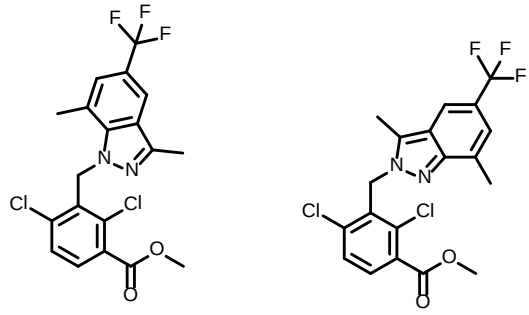
CL/EM (Método g) T_r = 1.49 min; EM *m/z*: 487 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (m, 3H), 3.53-3.73 (m, 5H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo DD: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

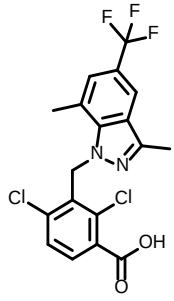


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo y 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (Preparación N.º 42) (140 mg, 0.654 mmol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato potásico (117 mg, 0.850 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (Preparación N.º 1, Etapa B) (214 mg, 0.719 mmol) y la reacción se calentó a 50 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (82 mg, 17 %) CL/EM (Método h) T_r = 3.39 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) y 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoato de metilo (215 mg, 49 %). CL/EM (Método h) T_r = 3.28 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

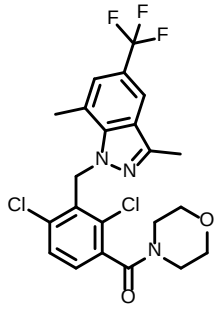
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (75 mg, 90 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (80 mg, 0.18 mmol).

CL/EM (Método h) T_r = 2.93 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Etapa 3: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

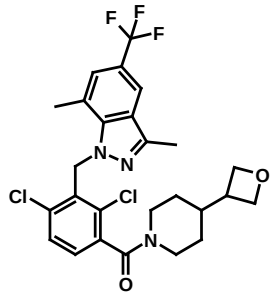


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (25 mg, 30 %) a partir de ácido

2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (70 mg, 0.17 mmol) y morfolina (29 mg, 0.33 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.83 min; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$

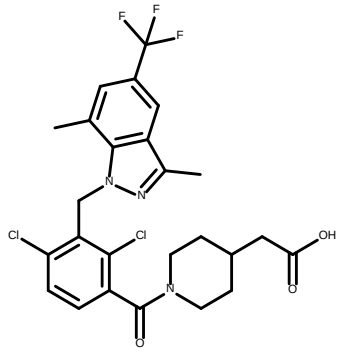
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.00 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5.97 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

Ejemplo DD-1: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metanona

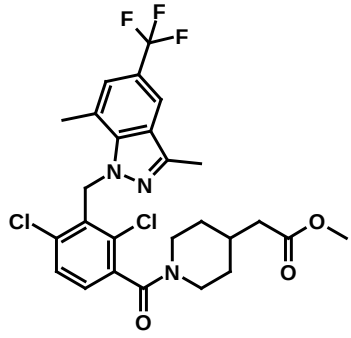


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metanona (128 mg, 72 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (133 mg, 0.32 mmol) (Ejemplo DD, Etapa 1) y 4-(oxetan-3-il)piperidina (58 mg, 0.41 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.91 min; EM *m/z*: 540 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.98 (s, 1H), 7.61 y 7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 y 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.39 y 2.38 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.96 (m, 2H).

Ejemplo DE: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



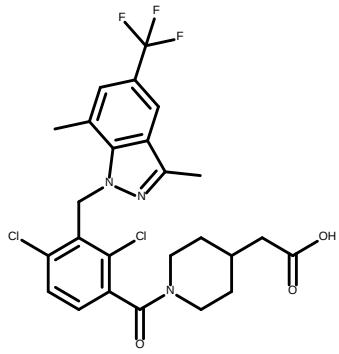
Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (90 mg, 73 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (Ejemplo DD, Etapa 2) (92 mg, 0.22 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (51 mg, 0.26 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.59 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.98 (s, 1H), 7.60 y 7.59 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 y 7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.90 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.93 (s, 3H),

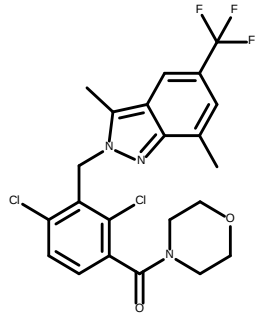
2.79 (m, 1H), 2.39 (m, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

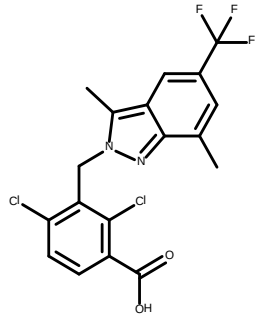


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (64 mg, 71 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (90 mg, 0.16 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.77 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 12.09 (ancho, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 y 7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.96 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.39 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.10 (m, 2H).

Ejemplo DF: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



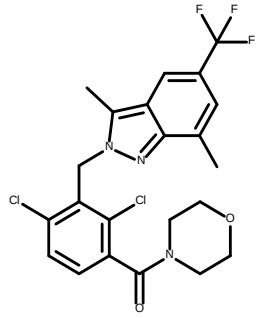
Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoico (160 mg, 76 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoato de metilo (Ejemplo DD, Etapa 1) (200 mg, 0.46 mmol). CL/EM (Método h) T_r = 2.81 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

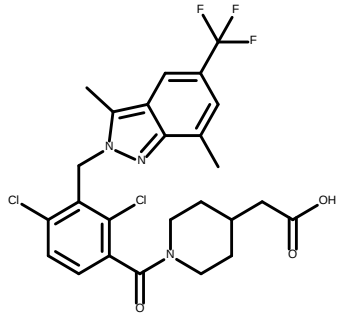
Etapa 2: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



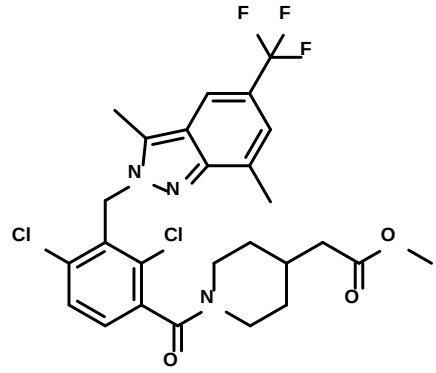
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (153 mg, 82 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoico (156 mg, 0.37 mmol) y morfolina (65 mg, 0.75 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.78 min; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.81 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Ejemplo DG: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



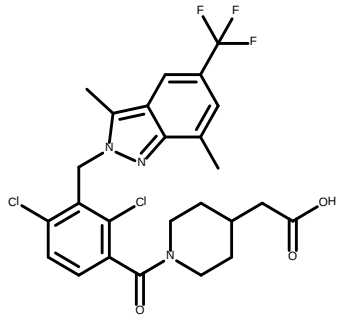
Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (192 mg, 56 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo DF, Etapa 1) (237 mg, 0.56 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (132 mg, 0.68 mmol). CL/EM (Método i): T_r = 2.52 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$

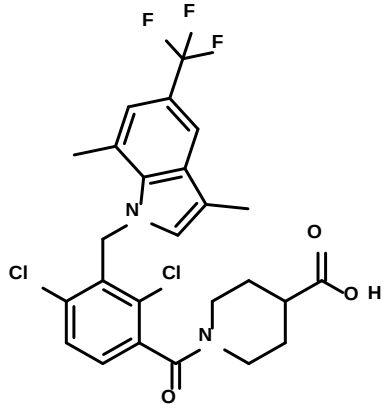
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.05 (s, 1H), 7.63 y 7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.46 y 7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.82 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 2.79 (m,1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

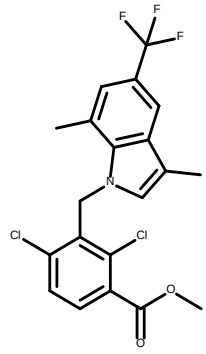


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (170 mg, 89 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (190 mg, 0.34 mmol). CL/EM (Método g): T_r = 1.71 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.46 y 7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.73-5.91 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.10 (m, 2H).

Ejemplo DH: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

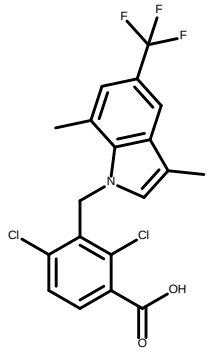


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (Preparación N.º 43) (90 mg, 0.422 mmol) en DMF (1.1 ml) y enfriada a 0 ºC se añadió hidruro sódico (18.57 mg, 0.464 mmol). Después de 30 minutos de agitación, se añadió 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (Preparación N.º 1, Etapa B) (126 mg, 0.422 mmol) y la agitación se continuó durante 1 hora a 0 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-5 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (100 mg, 53 %) en forma de un polvo de color blanco. CL/EM (Método i): T_r = 2.86 min; EM *m/z*: 430 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

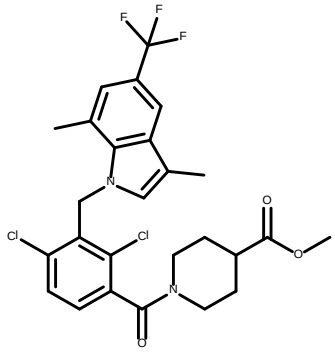
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (90 mg, 93 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (100 mg, 0.23 mmol).

CL/EM (Método i): T_r = 2.57 min; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.67 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

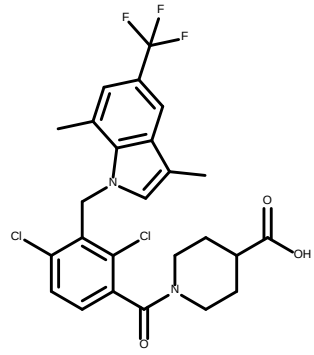
Etapa 3: 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-

il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (84 mg, 72 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (90 mg, 0.12 mmol) y clorhidrato de piperidin-4-carboxilato de metilo (43 mg, 0.24 mmol). CL/EM (Método i): T_r = 2.69 min; EM *m/z*: 541 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 (m, 2H), 7.55 y 7.48 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.90 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.62 y 3.60 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.94-3.15 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.50 (m, 2H)

Etapa 4: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, se preparó ácido 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico (67 mg, 82 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (84 mg, 0.15 mmol). CL/EM (Método g): T_r = 1.87 min; EM *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.30 (ancho, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55 y 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.57 y 6.55 (d, 1H), 5.90 (m, 2H),

4.34 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.49 (m, 2H).

Tabla DH. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (Ejemplo DH, Etapa 2) usando el mismo procedimiento que en el ejemplo DH, etapa 3, con la amina adecuada.

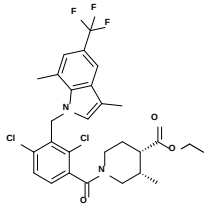
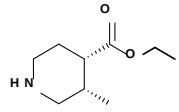
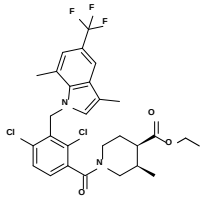
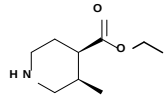
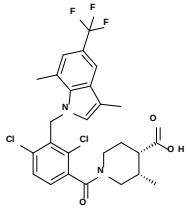
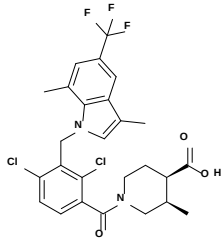
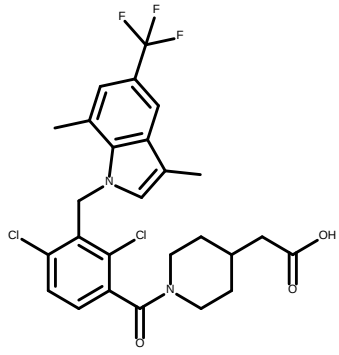
Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
DH-1		 (Preparación 83)	2.41 (Método j)	569
DH-2		 (Preparación 84)	2.86 (Método i)	569

Tabla DH1. Los siguientes ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento que en el ejemplo DH, etapa 4 con los ésteres adecuados descritos en la Tabla DH.

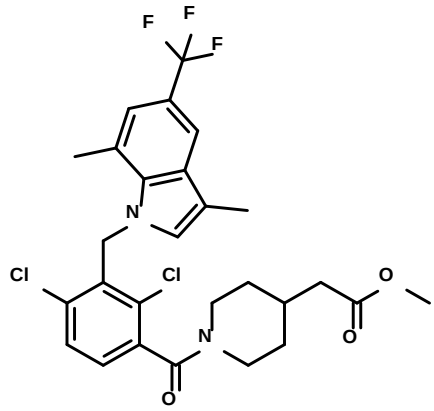
Ejemplo n.º	**Producto**	**Éster**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**

DH1-1		DH-1	1.95 (Método g)	541
DH1-2		DH-2	1.94 (Método g)	541

Ejemplo DI: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



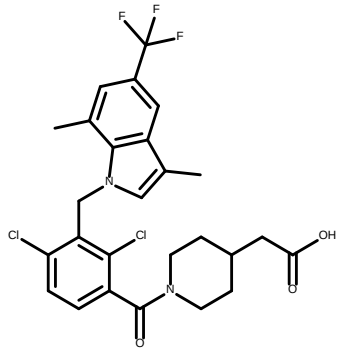
Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (120 mg, 84 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (Ejemplo DH, Etapa 2) (105 mg, 0.25 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (54 mg, 0.27 mmol). CL/EM (Método i): T_r = 2.73 min; EM *m/z*: 555 $[M+H]^+$

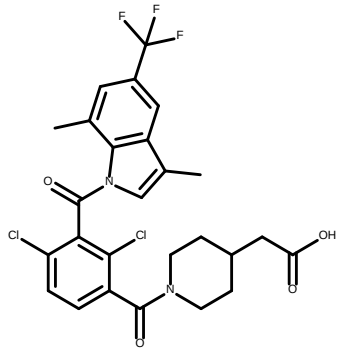
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 (m, 2H), 7.52 y 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.88 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.10 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

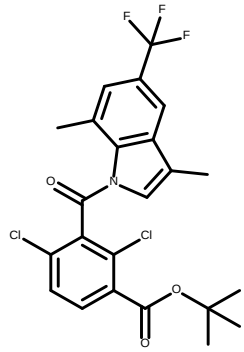


Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (70 mg, 58 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (120 mg, 0.21 mmol). CL/EM (Método g): T_r = 1.89 min; EM *m/z*: 541 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.52 y 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.55 y 6.53 (s, 1H), 5.85 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.19 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.10 (m, 2H).

Ejemplo DJ: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



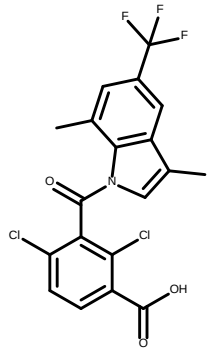
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo



A una solución de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (Preparación N.º 43) (170 mg, 0.797 mmol) en DMF (5 ml) y enfriada a ºC se añadió hidruro sódico (57.4 mg, 1.435 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 20 minutos. Después, se añadió 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo (Preparación N.º 44) (443 mg, 1.435 mmol) diluido en DMF (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (300 mg, 76 %) en forma de una resina de color amarillo. CL/EM (Método j): T_r = 2.87 min; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.99 (d, *J*=8.4 Hz,

1H), 7.82 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)

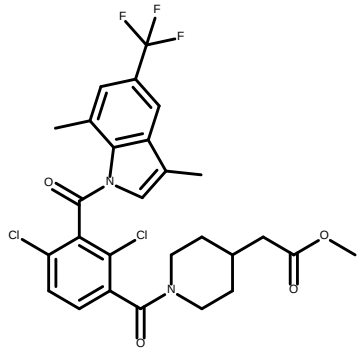
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico



A una solución de 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (300mg, 0.617 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2.5 ml, 32.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró con tolueno a presión reducida para dar ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (260 mg, 96 %) en forma de un sólido de color beige.

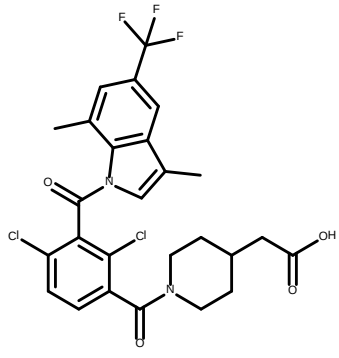
CL/EM (Método i): T_r = 2.50 min; EM *m/z*: 430 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.87 (ancho, 1H), 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



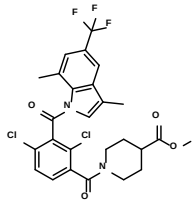
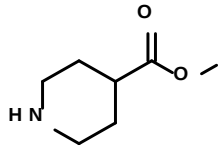
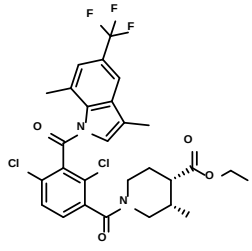
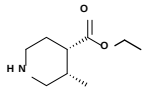
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (150 mg, 81 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (105 mg, 0.25 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (64 mg, 0.33 mmol). CL/EM (Método i): T_r = 2.71 min; EM *m/z*: 569 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.76-81 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.43, 7.37 y 7.17 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.06-1.27 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 4, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (96 mg, 65 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (150 mg, 0.26 mmol). CL/EM (Método g): T_r = 1.89 min; EM *m/z*: 555 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.57-7.72 (m, 2H), 7.42, 7.37 y 7.16 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.57 y 3.26 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.23 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

Tabla DJ. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de (Ejemplo DJ, Etapa 2) usando el mismo procedimiento que en el ejemplo DJ, etapa 3, con la amina adecuada.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**T_r min**	***m/z* IEN+ (M+H)$^+$**
DJ-1			2.67 (Método i)	555
DJ-2		 (Preparación 83)	2.84 (Método i)	583

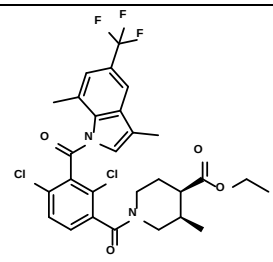
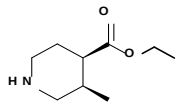
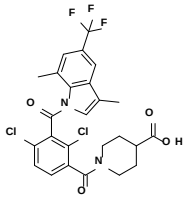
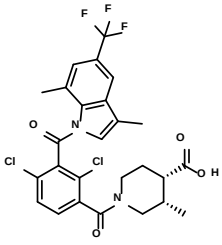
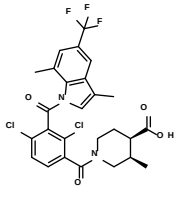
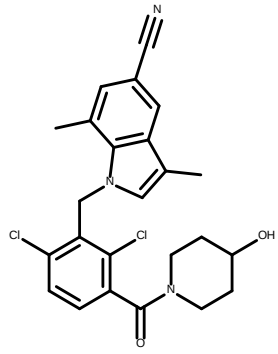
DJ-3		 (Preparación 84)	2.84 (Método i)	583

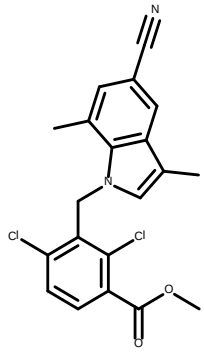
Tabla DJ1. Los siguientes ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento que en el ejemplo DJ, etapa 4, con los ésteres adecuados descritos en la Tabla DJ.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Éster**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
DJ1-1		DJ-1	1.87 (Método g)	541
DJ1-2		DJ-2	1.94 (Método g)	555
DJ1-3		DJ-3	1.94 (Método g)	555

Ejemplo DK: 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo



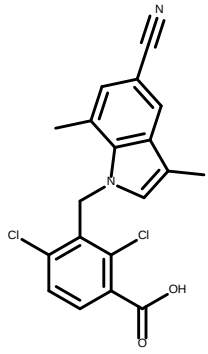
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (262 mg, 56 %) a partir de 3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (Preparación N.º 45) (242 mg, 0.87 mmol) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (Preparación N.º 1, Etapa B) (466 mg, 1.56 mmol). El compuesto se usa directamente en la siguiente etapa.

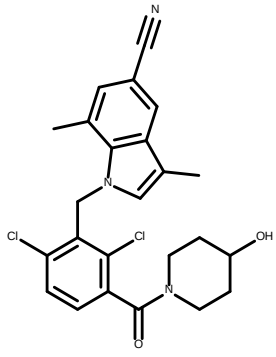
CL/EM (Método i): T_r = 2.58 min; EM *m/z*: 387 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 90 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (113 mg, 0.29 mmol). CL/EM (Método i): T_r = 2.22 min; EM *m/z*: 373 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=1 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.15 (d, *J*=1 Hz, 3H).

Etapa 3: 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo

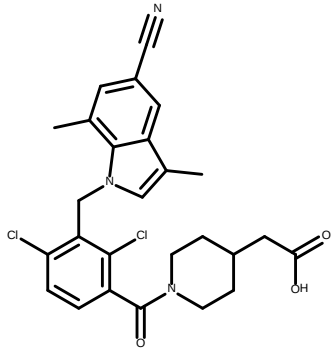


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)bencil)-3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (48 mg, 65 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (60 mg,

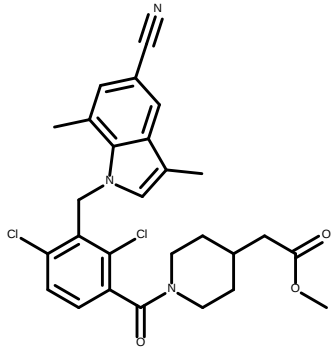
0.16 mmol) y 4-hidroxipiperidina (19.5 mg, 0.19 mmol). CL/EM (Método g): T_r = 1.54 min; EM *m/z*: 456 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.89 (s, 1H), 7.69 y 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49 y 7.48 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=1 Hz, 1H), 6.57 y 7.56 (d, *J*=1 Hz, 1H), 5.88 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.88 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 137 (m, 2H).

Ejemplo DL: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



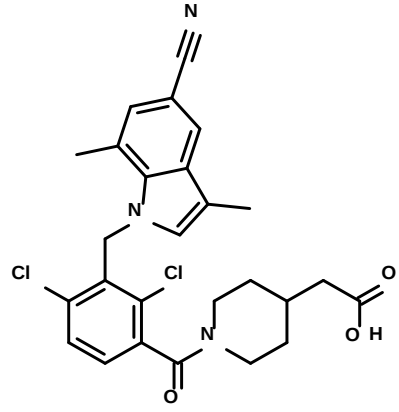
Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (111 mg, 99 %) a

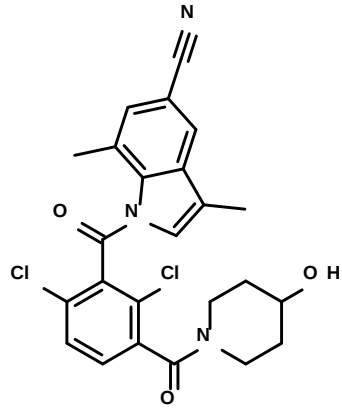
partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (Ejemplo DK, Etapa 2) (80 mg, 0.21 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (49.8 mg, 0.27 mmol). El compuesto se usa directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método i): T_r = 2.43 min; EM *m/z*: 512 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

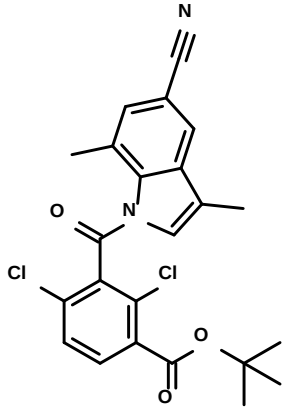


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (51 mg, 45 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (110 mg, 0.21 mmol). CL/EM (Método g): T_r = 1.62 min; EM *m/z*: 498 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.09 (ancho, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.69 y 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52 y 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.58 y 6.55 (s, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.16 (m, 5H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Ejemplo DM: 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzoil)-3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo



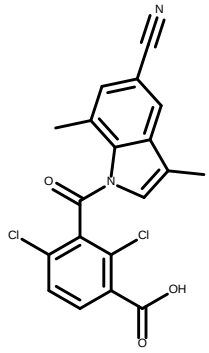
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (290 mg, 75 %) a partir de 3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (Preparación N.º 45) (242 mg, 0.87 mmol) y 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo (Preparación N.º 44) (483 mg, 1.56 mmol). El producto se usa

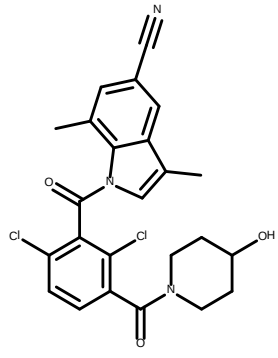
directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método i): T_r = 2.87 min; EM *m/z*: 443 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico



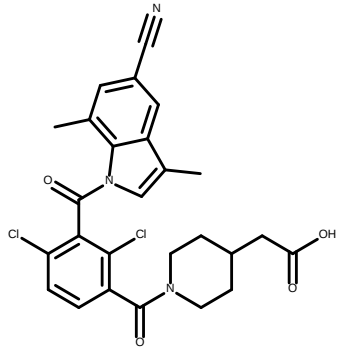
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (232 mg, 82 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (290 mg, 0.65 mmol). CL/EM (Método i): T_r = 2.17 min; EM *m/z*: 387 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.91 (ancho, 1H), 8.05 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.27 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.19 (d, *J*=1.3 Hz, 3H).

Etapa 3: 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzoil)-3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo

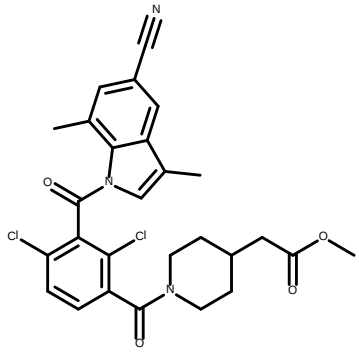


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 1-(2,6-dicloro-3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzoil)-3,7-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (65 mg, 45 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (113 mg, 0.3 mmol) y 4-hidroxipiperidina (36.4 mg, 0.36 mmol). CL/EM (Método g): T_r = 1.54 min; EM *m/z*: 470 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.45 , 7.41 y 7.19 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.35 (m, 2H).

Ejemplo DN: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

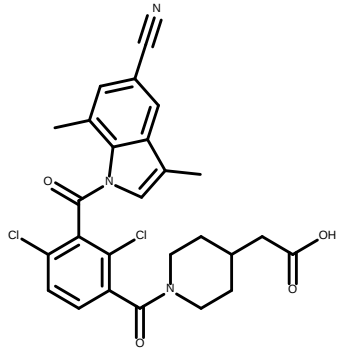


Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (140 mg, 72 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (Ejemplo DM, Etapa 2) (115 mg, 0.29 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (69 mg, 0.35 mmol). El producto se usa directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método i): T_r = 2.42 min; EM *m/z*: 526 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

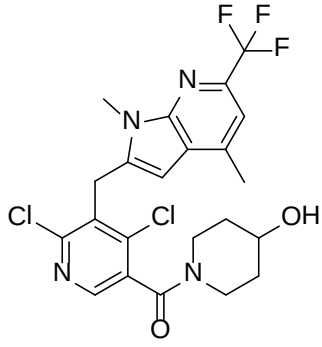


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (123 mg, 85 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciano-3,7-dimetil-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (138 mg, 0.26 mmol). CL/EM (Método i): T_r = 2.18 min; EM *m/z*: 512 $[M+H]^+$

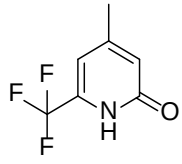
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.45 y 7.39 y 7.19 (m, 1H), 4.48 (m, 1H),

3.57 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m,1H), 1.17 (m, 2H).

Ejemplo DO: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona



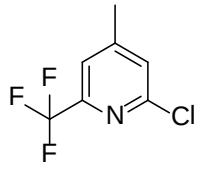
Etapa 1: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona



Una solución de CHCl3 (1.25 l) se enfrió a aproximadamente 0 ºC y se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.141 l, 1012 mmol), seguido de la adición de cloruro de 3-metilbut-2-enoílo (0.094 l, 843 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (0.259 l, 1856 mmol) de manera que la temperatura interna se mantuvo por debajo de aproximadamente 10 ºC (exotérmica). Después de la adición, la mezcla se agitó a aproximadamente 0 ºC durante aproximadamente 1 h y después se calentó hasta ta lentamente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 l), NaHCO3 sat. (1 l), agua/salmuera (1:1, 500 ml), se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético (1.250

l) y se añadió ácido acético/sal de amonio (130 g, 1687 mmol). El matraz de reacción se tapó con un globo y la mezcla se calentó a aproximadamente 115 ºC durante una noche. Después de aproximadamente 20 h, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 40 ºC y se concentró al vacío. El jarabe se vertió en agua (~2 l) con agitación. Después de aproximadamente 1 h, los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (101 g, 68 %) en forma de un sólido de color castaño. CL/EM (Método a) T_r = 1.59 min.; EM *m/z*: 178 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 Mhz): δ 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

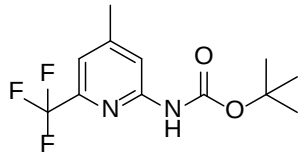
Etapa 2: 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina



En un matraz con forma de pera de 50 ml equipado con una cabeza de destilación de lecho corto se cargó con 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (20 g, 113 mmol). En el matraz se añadió dicloruro de fenilfosfónico (19.2 ml, 135 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 160 ºC. Después de aproximadamente 3 h, la presión en la mezcla de reacción se redujo lentamente a 100 mBar y la destilación comenzó con una temperatura de la cabeza a aproximadamente 120-130 ºC. Periódicamente, cuando la destilación había aminorado significativamente, la presión sobre la mezcla de reacción se redujo

a 80 mBar y la temperatura del baño se elevó a aproximadamente 170 ºC. Después de aproximadamente 3 h, la destilación había cesado, proporcionando 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (12 g, 54 %). CL/EM (Método a) T_r = 2.4 min.; EM *m/z*: 196 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-*d6*, 400 Mhz): 7.79 (s, 1 H), 7.71 (s, 1H), 2.43 (s, 3 H).

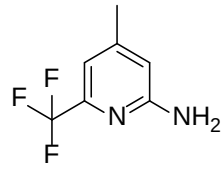
Etapa 3: (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Un matraz cargado con 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (35.1 g, 180 mmol), carbamato de *terc*-butilo (42.1 g, 359 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4.11 g, 4.49 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (X-Phos) (4.28 g, 8.98 mmol) y carbonato de cesio (205 g, 629 mmol) se evacuó y se cargó con N_2 (repetido 3 veces) antes de la adición de 1,4-dioxano desgasificado (350 ml). Después, la mezcla se calentó a aproximadamente 80 ºC durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite de color rojo oscuro. El material se usó sin purificación adicional, sumiendo un rendimiento del 100 %. CL/EM (Método a) T_r = 2.71 min.; EM *m/z*: 275 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ

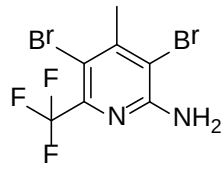
10.13 (s, 1H), 7.90 (dt, *J* = 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.3, 0.7 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 4: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



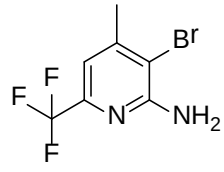
Una mezcla de (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (49.6 g, 180 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (597 ml, 2388 mmol) se agitó a ta durante aproximadamente 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se filtró. El material insoluble se lavó con EtOAc y el filtrado se diluyó con EtOAc y se extrajo con HCl 6 N (3 x). La capa acuosa se lavó con DCM (4 x 100 ml) y después se ajustó a pH 8 con la adición de Na_2CO_3 lentamente. El sólido de color amarillo brillante se recogió por filtración y se lavó con agua. Después, el sólido se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a prácticamente sequedad. El sólido se trituró con éter de petróleo y se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó al aire para dar 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27.7 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM (Método a) T_r = 1.92 min.; EM *m/z*: 177 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 6.72 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.35 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H).

Etapa 5: 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Una mezcla de 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (31.4 g, 179 mmol) y NBS (66.7 g, 375 mmol) en ACN (250 ml) se calentó a aproximadamente 70 ºC durante aproximadamente 2 h. En el matraz de reacción se añadió agua (~500 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire durante aproximadamente 5 minutos. El sólido se solubilizó en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a casi sequedad. El sólido se trituró con heptano y se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56.9 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL/EM (Método a) T_r = 2.55 min.; EM *m/z*: 333 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 6.90 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

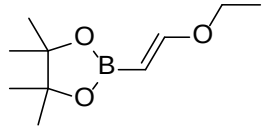
Etapa 6: 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



A una solución de color naranja claro de 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56.98 g, 171 mmol) en THF (570 ml) a aproximadamente -78 ºC se añadió gota a gota *n*-butillitio (2.5 M en hexano) (68.3 ml, 171 mmol) (se volvió una solución de color pardo). La mezcla se agitó a aproximadamente -78 ºC durante

aproximadamente 45 minutos. La CLEM indicó únicamente una conversión parcial y se añadió gota a gota una segunda porción de BuLi (2.5 M en hexano) (20.48 ml, 51.2 mmol). Se añadió gota a gota una tercera porción de butillitio (2.5 M en hexano) (13.65 ml, 34.1 mmol) para completar la conversión en el producto. El matraz de reacción se transfirió a un baño de hielo-agua y se añadieron rápidamente 20 ml de agua. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH_4Cl saturado y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a casi sequedad. El sólido se trituró con heptano y se recogió por filtración, se lavó con hepano para dar el primer cultivo de producto en forma de un sólido de color blanquecino (38.9 g, 85 %). El filtrado se concentró a sequedad y se añadió heptano. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con heptano y se secó para dar el segundo cultivo de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (1.9 g, 3 %). CL/EM (Método a) T_r = 2.29 min.; EM *m/z*: 255 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 6.96 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 2.32 (s, 3 H).

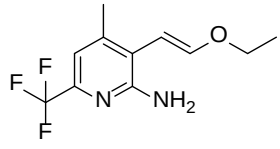
Etapa 7: (*E*)-2-(2-Etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



En una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo se agitó etoxietina, solución al 50 % en hexanos (100 g, 710 mmol) y

DCM (996 ml) a aproximadamente 0 -5 ºC. A la solución agitada se añadió en una porción 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (113 ml, 781 mmol), seguido de la adición de clorhidrato de bis(ciclopentadienil)circonio (9.16 g, 35.5 mmol) a aproximadamente 0 - 5 ºC. La suspensión (naranja) se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. La disolución sucedió en aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche (rojo muy oscuro). A la solución de reacción se añadió éter (2 l) y la solución se lavó con NH_4Cl acuoso saturado. Los disolventes se retiraron a presión reducida, se añadió una cantidad mínima de DCM (100 ml) y la solución se filtró a través de una capa de alúmina, coronada con Celite. La alúmina se lavó con DCM y el disolvente del filtrado se retiró al vacío para producir (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (114.9 g, 82 %) en forma de un aceite de color rojo muy oscuro. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 7.05 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 3.83 (c, 2 H), 1.30 (t, 3 H), 1.28 (s, 12 H).

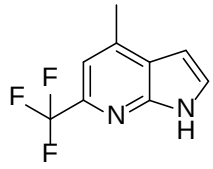
Etapa 8: (*E*)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Un matraz cargado con 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (38.3 g, 143 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (56.5 g, 285 mmol), diacetoxipaladio (0.960 g, 4.28 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina

(XPhos) (4.28 g, 8.98 mmol) y carbonato de cesio (116 g, 356 mmol) se desgasificó con N_2 durante 15 min antes de la adición de 320 ml de 1,4-dioxano desgasificado/H_2O (4:1). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 ºC durante aproximadamente 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Al residuo se añadió heptano y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con heptano para dar un sólido de color blanquecino (1.45 g). El filtrado se concentró a sequedad de nuevo para dar un aceite espeso de color negro que se dejó a ta durante una noche. Se notó una formación sólida significativa y el sólido se diluyó con heptano, se sometió a ultrasonidos y se filtró, se lavó con heptano para dar un sólido de color pardo claro (15.2 g, 42 %). El filtrado se concentró a sequedad para dar un aceite de color negro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-25 % de EtOAc/heptano durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a casi sequedad. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de heptano y se secó para dar el segundo cultivo de producto en forma de un sólido de color amarillo claro (12.7 g, 35 %). CL/EM (Método l) T_r = 1.48 min.; EM *m/z*: 247 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.45 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.93 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

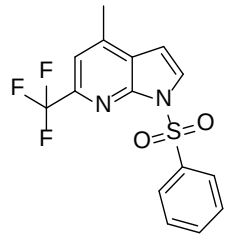
Etapa 9: 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Una mezcla de (*E*)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27.9 g, 113 mmol) y ácido acético (130 ml) se calentó a aproximadamente 100 ºC durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar el primer cultivo de producto.

El filtrado se concentró a aproximadamente 50 ml y el sólido se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar el segundo cultivo de producto. Ambos parecían de una pureza similar y por tanto se combinaron. El filtrado aún tenían un poco de producto en el y se apartó. El sólido se suspendió en aproximadamente 250 ml de EtOAc y se calentó a reflujo para disolverlo. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida y se añadió heptano. El sólido se recogió por filtración al vacío, se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (19.8 g, 87 %). CL/EM (Método l-3) T_r = 1.30 min.; EM *m/z*: 201 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 12.13 - 11.98 (a, 1H), 7.67 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

Etapa 10: 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina

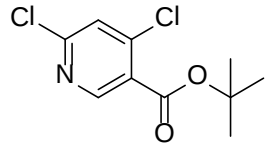


A una suspensión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral) (4.35 g, 109 mmol) en DMF (40 ml) a aproximadamente 0 ºC se añadió una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (19.8 g, 99 mmol) en una atmósfera de N_2. Después de la adición, el baño de hielo-agua se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Se enfrió de nuevo a aproximadamente 0 ºC, se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (13.27 ml, 104 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta a ta y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora.

La reacción se interrumpió con la adición de 100 ml de una solución saturada de NH_4Cl, seguido de la adición de 350 ml de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 ºC durante aproximadamente 2 días para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se disolvió en EtOAc, se filtró a través de 70 g de gel de sílice y el lecho se lavó con EtOAc. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El sólido se trituró con EtOAc/heptano para dar el primer cultivo de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (28.5 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

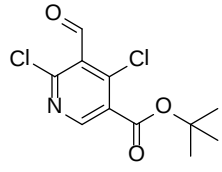
El filtrado se concentró a sequedad y el sólido se trituró con éter/hepatano. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar el segundo cultivo de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3.65 g, 11 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL/EM (Método l-3) T_r = 1.84 min.; EM *m/z*: 341 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 8.15 - 8.07 (m, 3H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.03 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

Etapa 11: 4,6-dicloronicotinato de *terc*-butilo



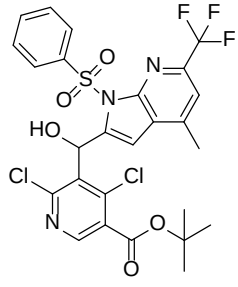
Una mezcla de ácido 4,6-dicloronicotínico (8.2 g, 42.7 mmol) y BOC_2O (19.83 ml, 85 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente, después se añadió DMAP (1.044 g, 8.54 mmol) a la solución. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 70 ºC durante aproximadamente 1 h. La muestra se depositó sobre gel de sílice y se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 5 %/heptano. Las siguientes fracciones se recogieron para dar el 4,6-dicloronicotinato de *terc*-butilo (10 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 1.61 (s, 9 H).

Etapa 12: 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de *terc*-butilo



El 4,6-dicloronicotinato de *terc*-butilo (10 g, 40.3 mmol) se disolvió en THF (100 ml), se agitó y se enfrió a aproximadamente -78 ºC. A la solución se añadió LDA (22.2 ml, 44.3 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de aproximadamente -70 ºC. La solución resultante se agitó a aproximadamente -78 ºC durante aproximadamente 10 min. Después, se añadió formiato de metilo (4.94 ml, 81 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a aproximadamente -78 ºC durante aproximadamente 30 min. La mezcla se vertió en NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo. La muestra se depositó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 2 %/heptano. Las siguientes fracciones se recogieron para dar 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de *terc*-butilo (5.0 g, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 10.47 (s, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 1.65 (s, 9 H).

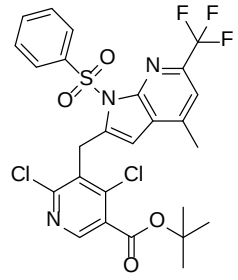
Etapa 13: 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo CL, Etapa 1,

se preparó 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo a partir de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (6.0 g, 17.6 mmol) y 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de *terc*-butilo (5.35 g, 19.4 mmol). CL/EM (Método l-3) T_r = 2.15 min.; EM *m/z*: 616 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 8.67 (s, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H).

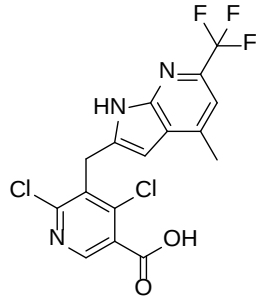
Etapa 14: 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo

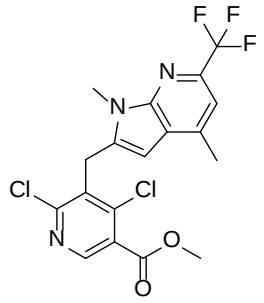
a partir de 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo (1.51 g, 2.44 mmol). CL/EM (Método l-3) T_r = 2.33 min.; EM *m/z*: 600 $[M+H]^+$.

Etapa 15: ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico



A una solución de 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo (334.9 mg, 0.558 mmol) en 1,4-dioxano (7339 µl) se añadió hidróxido sódico (2 M) (1394 µl, 2.79 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 50 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó con HCl (1 M). La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico (0.23 g, 100 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CL/EM (Método l-3) T_r = 1.02 min.; EM *m/z*: 404 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 3H).

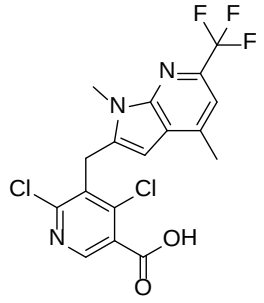
Etapa 16: 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de metilo

a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico (0.23 g, 0.567 mmol) CL/EM (Método l-3) T_r = 2.01 min.; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$.

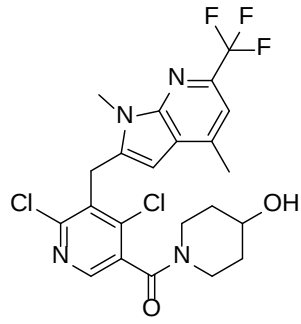
Etapa 17: ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico a partir de 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de metilo

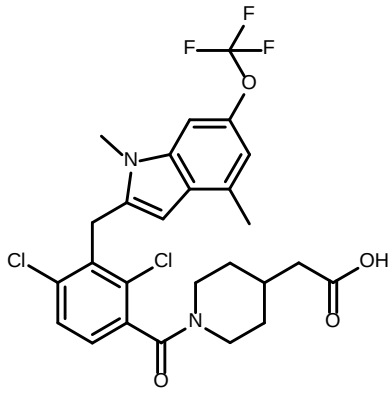
(0.25 g, 0.578 mmol) CL/EM (Método l-3) T_r = 1.14 min.; EM *m/z*: 418 $[M+H]^+$.

Etapa 18: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

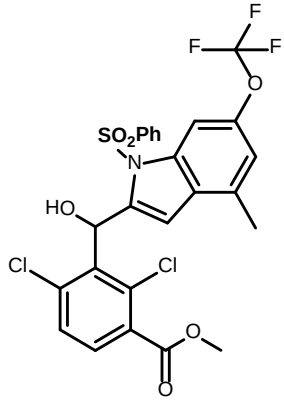


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico (0.116 g, 0.278 mmol) y piperidin-4-ol (0.042 g, 0.42 mmol). CL/EM (Método a) T_r = 2.28 min.; EM *m/z*: 501 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 4.46 (m, 2 H), 4.15 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.65-3.45 (m, 3 H), 3.13 (m, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H).

Ejemplo DP: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



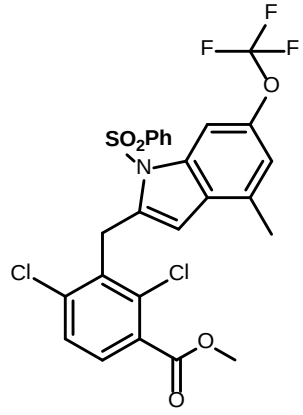
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (814 mg, 79 %) a partir de N-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida (Preparación N.º 47) (800 mg, 1.75 mmol) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (Preparación N.º 1) (544 mg, 2.1 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.69 min.; EM *m/z*: 646 $[M-H]^-$ + CH_3COOH

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.89 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (dd, *J*=5.9, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.67 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

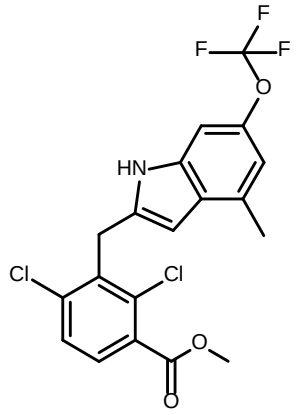
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (540 mg, 68 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (811 mg, 1.38 mmol). CL/EM (Método j) T_r = 2.65 min.; EM *m/z*: 572 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.96 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.76 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

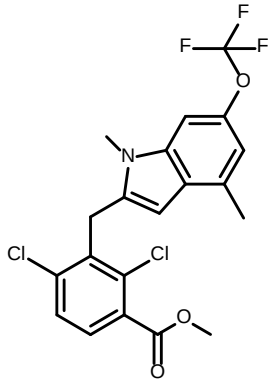
Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (408 mg, 100 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (540 mg, 0.94 mmol). CL/EM (Método j) T_r = 2.25 min.; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.26 (s, 1H), 7.74 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

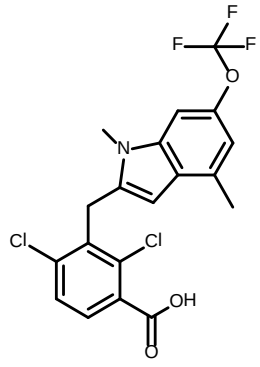
Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se obtuvo 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (178 mg, 42 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (408 mg, 0.944 mmol).

CL/EM (Método j) T_r = 2.42 min.; EM *m/z*: 446 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoico

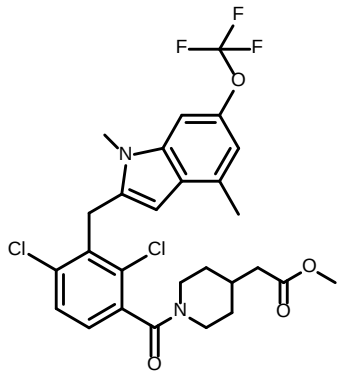


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoico (170 mg, 97 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (178 mg, 0.4 mmol).

CL/EM (Método i) T_r = 2.53 min.; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.60 (a, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 (d,

J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

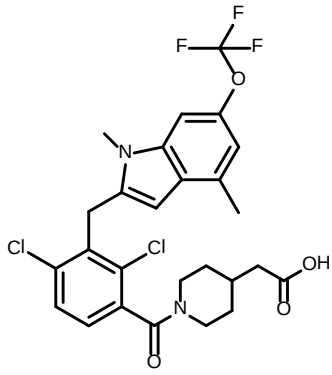
Etapa 6: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (102 mg, 96 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0.18 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (54 mg, 0.28 mmol).

CL/EM (Método i) T_r = 2.68 min.; EM *m/z*: 571 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.66 y 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.42 y 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.59 y 5.56 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.85 y 3.84 (s, 3H), 3.59 y 3.55 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.31 y 2.30 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

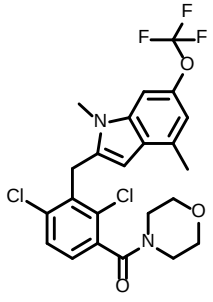
Etapa 7: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (90 mg, 89 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (102 mg, 0.18 mmol).

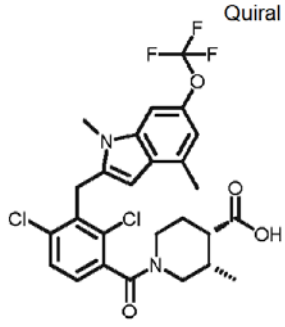
CL/EM (Método g) T_r = 1.88 min.; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (m, 1H), 7.66 y 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.43 y 7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.59 y 5.56 (s, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.84 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.31 y 2.30 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Ejemplo DP-1: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

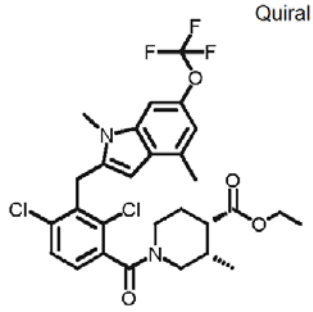


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (79 mg, 83 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0.18 mmol) (ejemplo DP, etapa 5) y morfolina (19 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.96 min; EM *m/z*: 501 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

Ejemplo DP-2: ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico

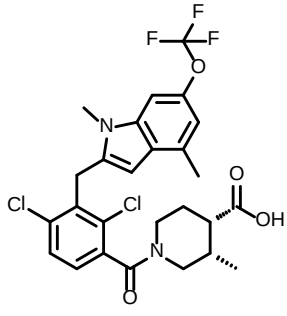


Etapa 1: 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3*S*,4*S*)-etilo



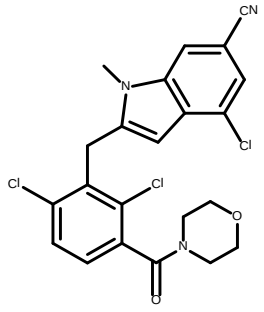
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3*S*,4*S*)-etilo (166 mg, 82 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0.18 mmol) (ejemplo DP, etapa 5) y clorhidrato de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3*S*,4*S*)-etilo (108 mg, 0.52 mmol) (Preparación 83). CL/EM (Método i) : T_r = 2.80 min; EM *m/z*: 585 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.85 y 3.84 (s, 3H), 3.16 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.16 (m, 3H), 0.82 (m, 3H).

Etapa 2: ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico

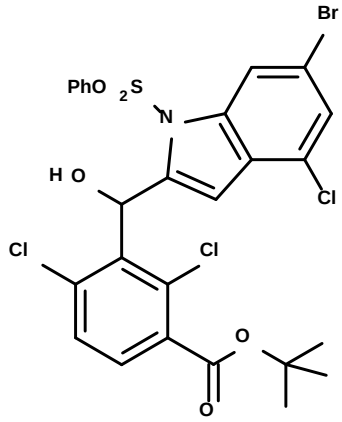


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (72 mg, 46 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3*S*,4*S*)-etilo (160 mg, 0.27 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.90 min; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.25 (ancho, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 3.85 y 3.84 (s, 3H), 3.08 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.28 y 2.11 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 0.84 (m, 3H).

Ejemplo DQ: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo

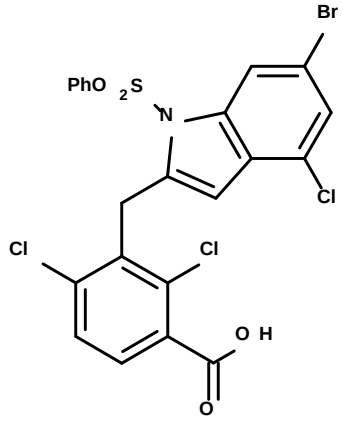


Etapa 1: 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de terc-butilo



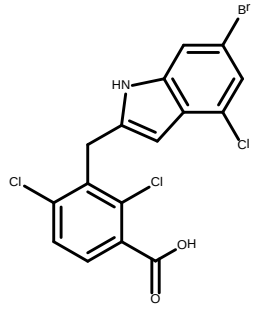
A una solución de 6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (Preparación N.º 48) (200 mg, 0.54 mmol) en THF (1.5 ml) y enfriada a -78 ºC se añadió diisopropilamida de litio (0.30 ml, 0.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 ºC. Se añadió 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (Preparación N.º 33, Etapa B) (178 mg, 0.65 mmol) en solución en THF (1.5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar *3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de terc-butilo* (262 mg, 75 %). CL/EM (Método j) T_r = 2.75 min.; EM *m/z*: 702 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.11 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J=6 Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 1.54 ppm (s, 9H)

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



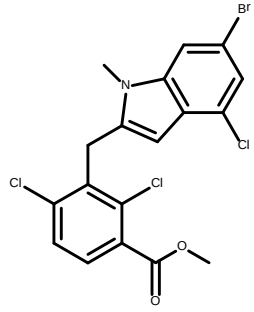
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (1.17 g, 93 %) a partir de 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de terc-butilo (1.42 g, 2.2 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.81 min.; EM *m/z*: 570 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.27 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 4.55 (s, 2H).

Etapa 3: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 100 %) a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (870 mg, 1.52 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 2.48 min.; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$

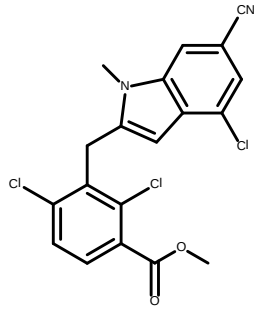
Etapa 4: 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (568 mg, 81 %) a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 1.52 mmol).

CL/EM (Método j) T_r = 2.46 min.; EM *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.80 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

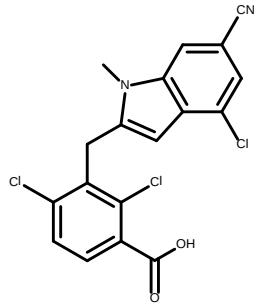
Etapa 5: 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (559 mg, 1.211 mmol) en N,N-dimetilformamida (4.3 ml) se añadió cianuro de cinc (107 mg, 0.908 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (140 mg, 0.121 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC en microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (200 mg, 40 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.59 min.; EM *m/z*: 405 $[M-H]^-$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.18 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

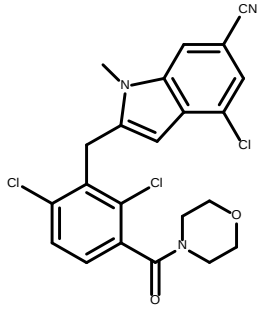
Etapa 6: ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (180 mg, 94 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (198 mg, 0.48 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.25 min.; EM *m/z*: 393 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.60 (a, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz,, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz,, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

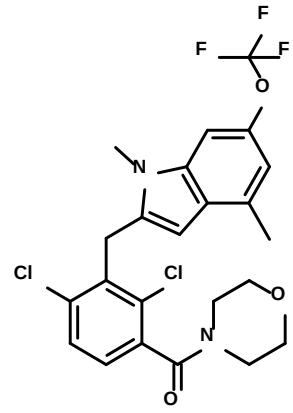
Etapa 7: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo (89 mg, 82 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (90 mg, 0.23 mmol) y morfolina (23.9 mg, 0.27 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.69 min.;

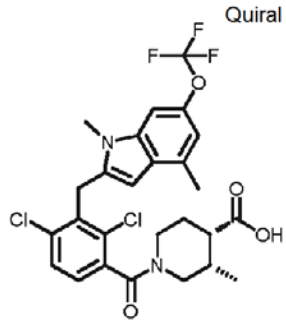
EM *m/z*: 462 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).

Ejemplo DP-1: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

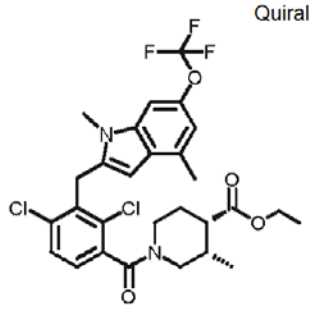


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (79 mg, 83 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0.18 mmol) (ejemplo DP, etapa 5) y morfolina (19 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.96 min; EM *m/z*: 501 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

Ejemplo DP-2: ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico



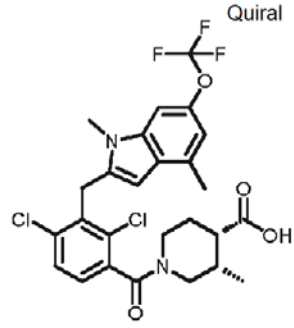
Etapa 1: 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3*S*,4*S*)-etilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3*S*,4*S*)-etilo (166 mg, 82 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0.18 mmol) (ejemplo DP, etapa 5) y clorhidrato de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3*S*,4*S*)-etilo (108 mg, 0.52 mmol) (Preparación 83). CL/EM (Método i) : T_r = 2.80 min; EM *m/z*: 585 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77

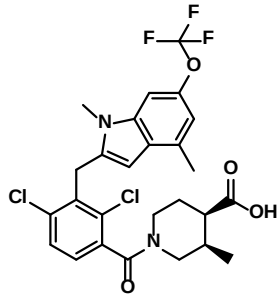
(s, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.85 y 3.84 (s, 3H), 3.16 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.16 (m, 3H), 0.82 (m, 3H).

Etapa 2: ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico



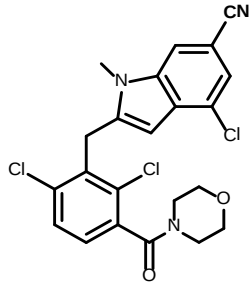
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido (3*S*,4*S*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (72 mg, 46 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3*S*,4*S*)-etilo (160 mg, 0.27 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.90 min; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.25 (ancho, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 3.85 y 3.84 (s, 3H), 3.08 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.28 y 2.11 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 0.84 (m, 3H).

Ejemplo DP-3: ácido (3*R*,4*R*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico

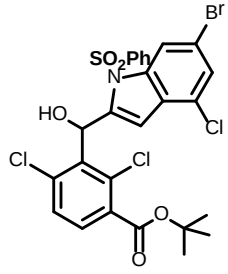


Se preparó ácido (3*R*,4*R*)-1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico de una manera similar al ejemplo DP-2 usando clorhidrato de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de (3*R*,4*R*)-etilo (Preparación 84) en la etapa 1. CL/EM (Método g) : T_r = 1.90 min; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$

Ejemplo DQ: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo

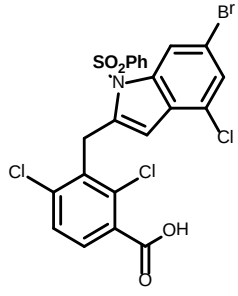


Etapa 1: 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de *terc*-butilo



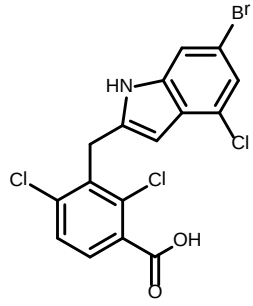
A una solución de 6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (Preparación N.º 48) (200 mg, 0.54 mmol) en THF (1.5 ml) y enfriada a -78 ºC se añadió diisopropilamida de litio (0.30 ml, 0.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 ºC. Se añadió 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (Preparación N.º 33, Etapa B) (178 mg, 0.65 mmol) en solución en THF (1.5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de terc-butilo (262 mg, 75 %). CL/EM (Método j) T_r = 2.75 min.; EM *m/z*: 702 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.11 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (d, *J*=6 Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 1.54 ppm (s, 9H)

Etapa 2: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



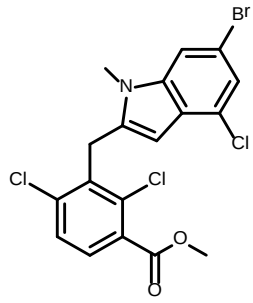
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (1.17 g, 93 %) a partir de 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)-2,4-diclorobenzoato de terc-butilo (1.42 g, 2.2 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.81 min.; EM *m/z*: 570 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.27 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 4.55 (s, 2H).

Etapa 3: ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico



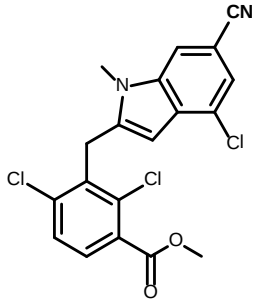
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 100 %) a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (870 mg, 1.52 mmol). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 2.48 min.; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$

Etapa 4: 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (568 mg, 81 %) a partir de ácido 3-((6-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoico (657 mg, 1.52 mmol). CL/EM (Método j) T_r = 2.46 min.; EM *m/z*: 460 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.80 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

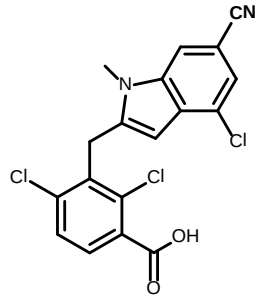
Etapa 5: 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 3-((6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (559 mg, 1.211 mmol) en N,N-dimetilformamida (4.3 ml) se añadió cianuro de cinc (107 mg, 0.908 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (140 mg, 0.121 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC en microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con

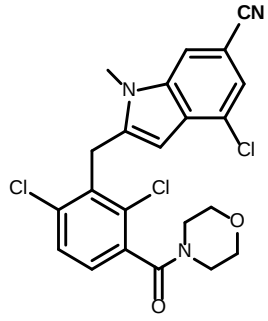
EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (200 mg, 40 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.59 min.; EM *m/z*: 405 $[M-H]^-$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.18 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Etapa 6: ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico



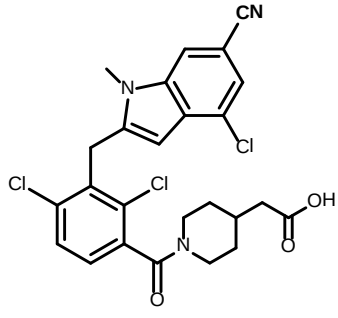
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (180 mg, 94 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (198 mg, 0.48 mmol). CL/EM (Método i) T_r = 2.25 min.; EM *m/z*: 393 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.60 (a, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz,, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz,, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

Etapa 7: 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo

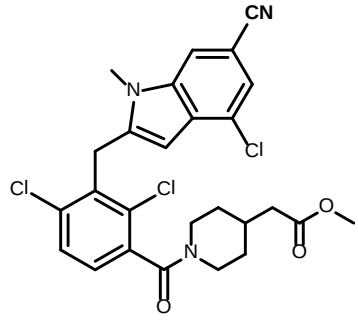


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 4-cloro-2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo (89 mg, 82 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (90 mg, 0.23 mmol) y morfolina (23.9 mg, 0.27 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.69 min.; EM *m/z*: 462 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).

Ejemplo DR: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



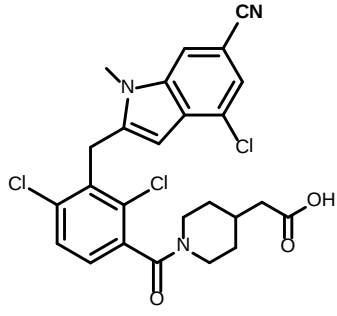
Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (101 mg, 83 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoico (Ejemplo DQ, Etapa 6) (90 mg, 0.23 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (66.4 mg, 0.34 mmol).

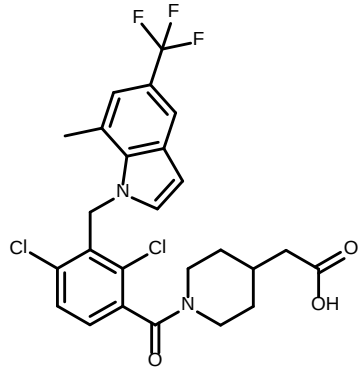
CL/EM (Método i) T_r = 2.43 min.; EM *m/z*: 532 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.17 (m, 1H), 7.68 y 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 y 7.50 (s, 1H), 7.47 y 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.68 y 5.65 (m, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.96 y 3.95 (s, 3H), 3.59 y 3.56 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

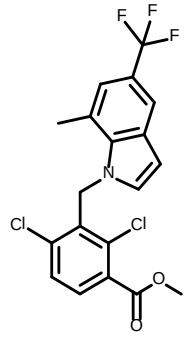


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (93 mg, 95 %) se preparó a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-cloro-6-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (101 mg, 0.19 mmol). CL/EM (Método g) T_r = 1.63 min.; EM *m/z*: 518 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.09 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 y 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.46 y 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.68 y 5.66 (m, 1H), 4.49 (m, 3H), 3.96 y 3.95 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 193 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Ejemplo DS: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



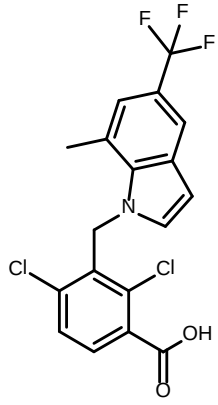
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (1.55 g, 80 %) a partir de 7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (Preparación N.º 49) (0.85 mg, 4.27 mmol) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (Preparación N.º 1, Etapa B) (1.27 g, 0.27 mmol).

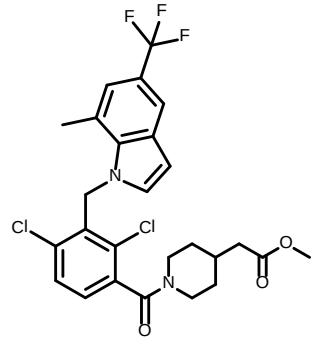
CL/EM (Método j) T_r = 2.32 min.; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.74 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo F, Etapa 3, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico (1.44 g, 96 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (1.55 g, 3.72 mmol). CL/EM (Método j) T_r = 1.86 min.; EM *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.8 (a, 1H), 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.95 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo

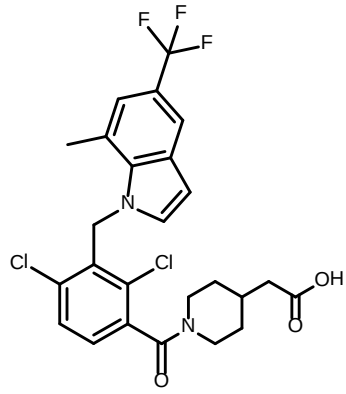


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (118 mg, 88 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0.25 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (62.6, 0.32 mmol). CL/EM (Método j) T_r = 2.10 min.; EM *m/z*: 541 $[M+H]^+$

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.79 (s, 1H), 7.70 y 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53 y 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.76 (m,

1H), 6.57 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)

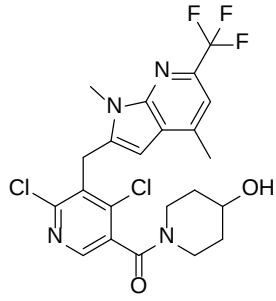
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



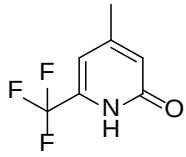
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (99 mg, 89 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (114 mg, 0.21 mmol).

CL/EM (Método g) T_r = 1.85 min.; EM *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (a, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 y 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53 y 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo DT: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona



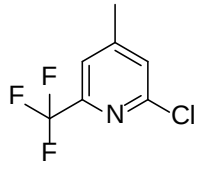
Etapa 1: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona



Una solución de $CHCl_3$ (1.25 l) se enfrió a aproximadamente 0 ºC y se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.141 l, 1012 mmol), seguido de la adición de cloruro de 3-metilbut-2-enoílo (0.094 l, 843 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (0.259 l, 1856 mmol) de manera que la temperatura interna se mantuvo por debajo de aproximadamente 10 ºC (exotérmica). Después de la adición, la mezcla se agitó a aproximadamente 0 ºC durante aproximadamente 1 h y después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 l), $NaHCO_3$ saturado (1 l), agua/salmuera (1:1, 500 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético (1.250 l) y se añadió ácido acético/sal de amonio (130 g, 1687 mmol). El matraz de reacción se tapó con un globo y la mezcla se calentó a aproximadamente 115 ºC durante una noche. Después de aproximadamente 20 h, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 40 ºC y se concentró al vacío. El jarabe se

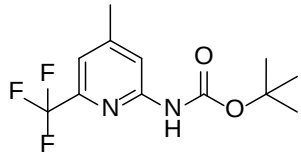
vertió en agua (~2 l) con agitación. Después de aproximadamente 1 h, los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (101 g, 68 %) en forma de un sólido de color castaño. CL/EM (Método a) T_r = 1.59 min.; EM *m/z*: 178 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 Mhz): δ 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

Etapa 2: 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina



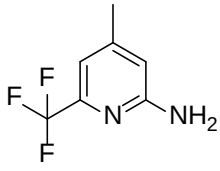
En un matraz con forma de pera de 50 ml equipado con una cabeza de destilación de lecho corto se cargó con 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (20 g, 113 mmol). En el matraz se añadió dicloruro de fenilfosfónico (19.2 ml, 135 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 160 ºC. Después de aproximadamente 3 horas, la presión en la mezcla de reacción se redujo lentamente a 100 mBar y la destilación partió con una temperatura de cabeza de aproximadamente 120-130 ºC. Periódicamente, cuando la destilación había aminorado significativamente, la presión sobre la mezcla de reacción se redujo a 80 mBar y la temperatura del lote se elevó a aproximadamente 170 ºC. Después de aproximadamente 3 horas, la destilación había cesado, proporcionando 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (12 g, 54 %). CL/EM (Método a) T_r = 2.4 min.; EM *m/z*: 196 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-*d6*, 400 Mhz): 7.79 (s, 1 H), 7.71 (s, 1H), 2.43 (s, 3 H).

Etapa 3: (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



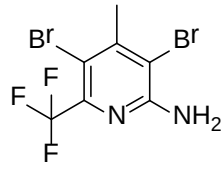
Un matraz cargado con 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (35.1 g, 180 mmol), carbamato de *terc*-butilo (42.1 g, 359 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4.11 g, 4.49 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (X-Phos) (4.28 g, 8.98 mmol) y carbonato de cesio (205 g, 629 mmol) se evacuó y se cargó con N_2 (repetido 3 veces) antes de la adición de 1,4-dioxano desgasificado (350 ml). Después, la mezcla se calentó a aproximadamente 80 ºC durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite de color rojo oscuro. El material se usó sin purificación adicional, rendimiento del 100 %. CL/EM (Método a) T_r = 2.71 min.; EM *m/z*: 275 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 10.13 (s, 1H), 7.90 (dt, *J* = 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.3, 0.7 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 4: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Una mezcla de (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (49.6 g, 180 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano) (597 ml, 2388 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se filtró. El material insoluble se lavó con EtOAc y el filtrado se diluyó con EtOAc y se extrajo con HCl 6 N (3 x). La capa acuosa se lavó con DCM (4 x 100 ml) y después se ajustó a pH 8 con la adición de Na_2CO_3 lentamente. El sólido de color amarillo brillante se recogió por filtración y se lavó con agua. Después, el sólido se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a prácticamente sequedad. El sólido se trituró con éter de petróleo y se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó al aire para dar 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27.7 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM (Método a) T_r = 1.92 min.; EM *m/z*: 177 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 6.72 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.35 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H).

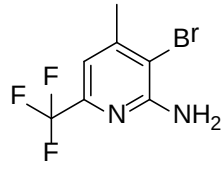
Etapa 5: 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Una mezcla de 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (31.4 g, 179 mmol) y *N*-bromosuccinimida (66.7 g, 375 mmol) en ACN (250 ml) se calentó a aproximadamente 70 ºC durante aproximadamente 2

h. En el matraz de reacción se añadió agua (~500 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire durante aproximadamente 5 minutos. El sólido se solubilizó en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a casi sequedad. El sólido se trituró con heptano y se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56.9 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL/EM (Método a) T_r = 2.55 min.; EM *m/z*: 333 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 6.90 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

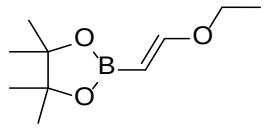
Etapa 6: 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



A una solución de color naranja claro de 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56.98 g, 171 mmol) en THF (570 ml) a aproximadamente -78 ºC se añadió gota a gota *n*-butillitio (2.5 M en hexano) (68.3 ml, 171 mmol) (se volvió una solución de color pardo). La mezcla se agitó a aproximadamente -78 ºC durante aproximadamente 45 minutos. La CL/EM indicó únicamente una conversión parcial y se añadió gota a gota una segunda porción de BuLi (2.5 M en hexano) (20.48 ml, 51.2 mmol). Se añadió gota a gota una tercera porción de BuLi (2.5 M en hexano) (13.65 ml, 34.1 mmol) para completar la conversión. El matraz de reacción se transfirió a un baño de hielo-agua y se añadieron rápidamente 20 ml

de agua. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH_4Cl saturado y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a casi sequedad. El sólido se trituró con heptano y se recogió por filtración, se lavó con hepano para dar el primer cultivo de producto en forma de un sólido de color blanquecino (38.9 g, 85 %). El filtrado se concentró a sequedad y se añadió heptano. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con heptano y se secó para dar el segundo cultivo de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (1.9 g, 3 %). CL/EM (Método a) T_r = 2.29 min.; EM *m/z*: 255 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 6.96 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 2.32 (s, 3 H).

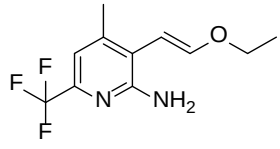
Etapa 7: (*E*)-2-(2-Etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



En una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo se agitaron etoxietina, solución al 50 % en hexanos (100 g, 710 mmol) y DCM (996 ml) a aproximadamente 0 -5 ºC. A la solución agitada se añadió en una porción 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (113 ml, 781 mmol), seguido de la adición de clorhidrato de bis(ciclopentadienil)circonio (9.16 g, 35.5 mmol) a aproximadamente 0 - 5 ºC. La suspensión (naranja) se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. La disolución sucedió en aproximadamente 10 min. La mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (rojo muy oscuro). A la solución de reacción se añadió éter (2 l) y la solución se lavó con NH_4Cl acuoso saturado. Los disolventes se retiraron a presión reducida, se añadió DCM (100 ml) y la solución se filtró a través de una capa de alúmina, coronada con Celite®. La alúmina se lavó con diclormetano y el disolvente del filtrado se retiró al vacío para producir (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (114.9 g, 82 %) en forma de un aceite de color rojo muy oscuro. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 7.05 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 3.83 (c, 2 H), 1.30 (t, 3 H), 1.28 (s, 12 H).

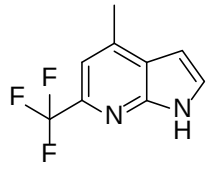
Etapa 8: (*E*)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Un matraz cargado con 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (38.3 g, 143 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (56.5 g, 285 mmol), diacetoxipaladio (0.960 g, 4.28 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (XPhos) (4.28 g, 8.98 mmol) y carbonato de cesio (116 g, 356 mmol) se desgasificó con N_2 durante 15 min antes de la adición de 320 ml de 1,4-dioxano desgasificado/H_2O (4:1). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 ºC durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó

sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Al residuo se añadió heptano y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con heptano para dar un sólido de color blanquecino (1.45 g). El filtrado se concentró de nuevo a sequedad para dar un aceite espeso de color negro que se dejó a temperatura ambiente durante una noche. Se notó una formación sólida significativa y el sólido se diluyó con heptano, se sometió a ultrasonidos y se filtró, se lavó con heptano para dar un sólido de color pardo claro (15.2 g, 42 %). El filtrado se concentró a sequedad para dar un aceite de color negro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-25 % de EtOAc/heptano durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a casi sequedad. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de heptano y se secó para dar el segundo cultivo de producto en forma de un sólido de color amarillo claro (12.7 g, 35 %). CL/EM (Método l) T_r = 1.48 min.; EM *m/z*: 247 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.45 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.93 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

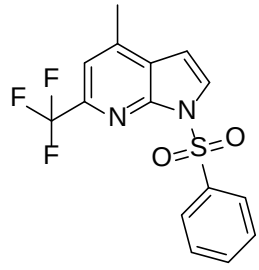
Etapa 9: 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Una mezcla de (*E*)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27.9 g, 113 mmol) y ácido acético (130 ml) se calentó a aproximadamente 100 ºC durante una noche.

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar el primer cultivo de producto. El filtrado se concentró a ~50 ml y el sólido se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar el segundo cultivo de producto. Ambos cultivos se combinaron. El filtrado todavía tenía un poco de producto en el y se apartó. El sólido se suspendió en ~250 ml de EtOAc y se calentó a reflujo para disolverlo. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida y se añadió heptano. El sólido se recogió por filtración al vacío, se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (19.8 g, 87 %). CL/EM (Método l) T_r = 1.30 min.; EM *m/z*: 201 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 12.13 - 11.98 (a, 1H), 7.67 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

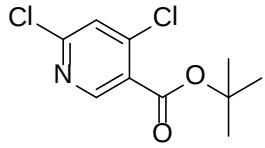
Etapa 10: 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



A una suspensión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral) (4.35 g, 109 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) a aproximadamente 0 ºC se añadió una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (19.8 g, 99 mmol) en una atmósfera de N_2. Después de la adición, el baño de hielo-agua se

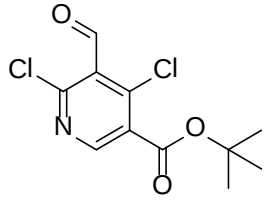
retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se enfrió de nuevo a aproximadamente 0 ºC, se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (13.27 ml, 104 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h. La reacción se interrumpió con la adición de 100 ml de una solución saturada de NH_4Cl, seguido de la adición de 350 ml de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 ºC durante aproximadamente 2 días para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se disolvió en EtOAc, se filtró a través de 70 g de gel de sílice y el lecho se lavó con EtOAc. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El sólido se trituró con EtOAc/heptano para dar el primer cultivo de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (28.5 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró a sequedad y el sólido se trituró con éter/hepatano. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar el segundo cultivo de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3.65 g, 11 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL/EM (Método l) T_r = 1.84 min.; EM *m/z*: 341 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ 8.15 - 8.07 (m, 3H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

Etapa 11: 4,6-dicloronicotinato de *terc*-butilo



Una mezcla de ácido 4,6-dicloronicotínico (8.2 g, 42.7 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (19.83 ml, 85 mmol) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente, después se añadió 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (1.044 g, 8.54 mmol) a la solución. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 70 ºC durante aproximadamente 1 h. La muestra se depositó sobre gel de sílice y se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 5 %/heptano. Las siguientes fracciones se recogieron para dar el 4,6-dicloronicotinato de *terc*-butilo (10 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 1.61 (s, 9 H).

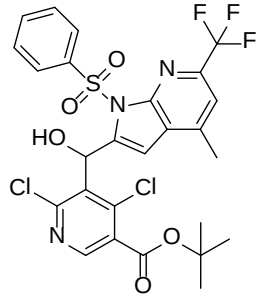
Etapa 12: 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de *terc*-butilo



El 4,6-dicloronicotinato de *terc*-butilo (10 g, 40.3 mmol) se disolvió en THF (100 ml), se agitó y se enfrió a aproximadamente -78 ºC. A la solución se añadió diisopropilamida de litio (22.2 ml, 44.3 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de aproximadamente -70 ºC. La solución resultante se agitó a aproximadamente -78 ºC durante aproximadamente 10 minutos. Después, se añadió formiato de metilo (4.94 ml, 81 mmol) a la

solución y la mezcla se agitó a aproximadamente -78 ºC durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se vertió en NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color pardo. La muestra se depositó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 2 %/heptano. Las siguientes fracciones se recogieron para dar 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de *terc*-butilo (5.0 g, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 10.47 (s, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 1.65 (s, 9 H).

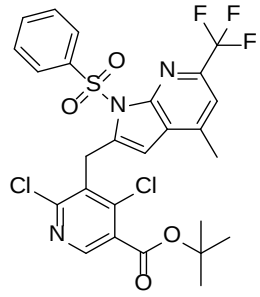
Etapa 13: 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo CL, Etapa 1, se preparó 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo a partir de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (6.0 g, 17.6 mmol) y 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de *terc*-butilo (5.35 g, 19.4 mmol). CL/EM (Método l) T_r = 2.15 min.; EM *m/z*: 616 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d6*) δ

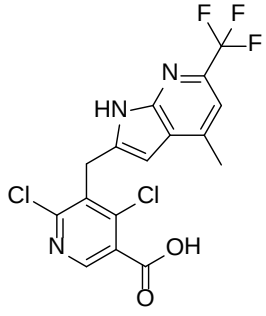
8.67 (s, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H).

Etapa 14: 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo



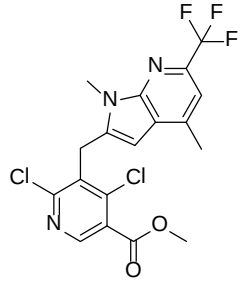
Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo a partir de 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo (1.51 g, 2.44 mmol). CL/EM (Método l) T_r = 2.33 min.; EM *m/z*: 600 $[M+H]^+$.

Etapa 15: ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico



A una solución de 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo (334.9 mg, 0.558 mmol) en 1,4-dioxano (7339 µl) se añadió hidróxido sódico (2 M) (1394 µl, 2.79 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 50 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó con HCl (1 M). La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico (0.23 g, 100 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CL/EM (Método l) T_r = 1.02 min.; EM *m/z*: 404 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 3H).

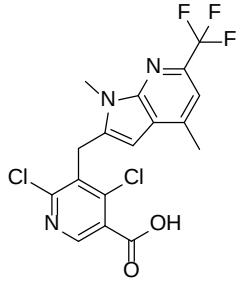
Etapa 16: 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotinato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de metilo

a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico (0.23 g, 0.567 mmol) CL/EM (Método l) T_r = 2.01 min.; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$.

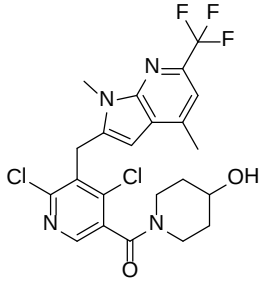
Etapa 17: ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico a partir de 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de metilo

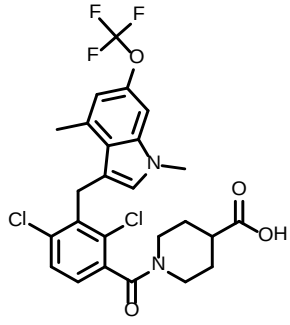
(0.25 g, 0.578 mmol) CL/EM (Método l) T_r = 1.14 min.; EM *m/z*: 418 $[M+H]^+$.

Etapa 18: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

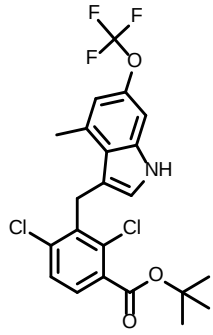


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)nicotínico (0.116 g, 0.278 mmol) y piperidin-4-ol (0.042 g, 0.42 mmol). CL/EM (Método a) T_r = 2.28 min.; EM *m/z*: 501 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 4.46 (m, 2 H), 4.15 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.65-3.45 (m, 3 H), 3.13 (m, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H).

Ejemplo DU: ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidin-4-carboxílico



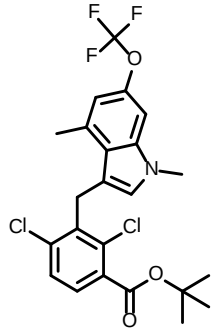
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato de *terc*-butilo



Una solución de 4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (200 mg, 0.93 mmol) (Preparación 80) y 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (281 mg, 1.02 mmol) (Preparación N.º 33, Etapa B) en DCM (3 ml) se añadió gota a gota a una solución fría (baño de hielo) en DCM (1.25 ml) de 2,2,2-TFA (0.11 ml, 1.39 mmol) y trietilsilano (0.44 ml, 2.79 mmol) en un matraz de fondo redondo de 5 ml en una atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de 5 ºC (amarillo después coloración parda). Después de 20 minutos a 0 ºC, la mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, después con una solución acuosa saturada de NaHCO3 y finalmente con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La resina de color pardo obtenida se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna de 15 g, eluyente de 95:5 a 80/20 de Ciclohexano/EtOAc) para dar hidruro *terc*-butil 2,4-dicloro sódico (42.1 mg, 1.054 mmol) y se añadió en porciones -6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoato (266 mg, 56 %) en forma de una resina incolora. CL/EM (Método j) : T_r = 2.69 min; EM *m/z*: 474 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 10.96 (m,

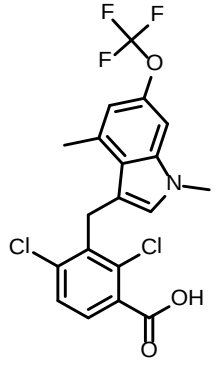
1H), 7.63 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato de *terc*-butilo



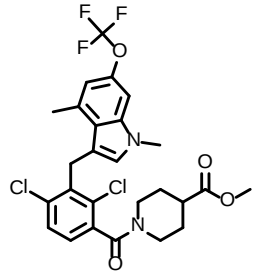
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se preparó 2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato de *terc*-butilo (383 mg, 74 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (476 mg, 1.0 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.90 min; EM *m/z*: 488 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.64 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoico en forma de un sólido de color pardo (335 mg, 99 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (381mg, 0.78 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.01 min; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.58 (ancho, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

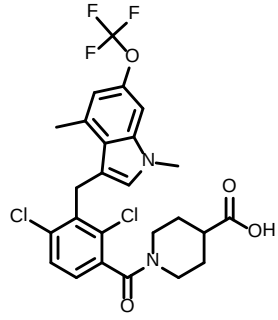
Etapa 4: 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidin-4-carboxilato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidin-4-carboxilato de metilo (104 mg, 63 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico (125 mg) y clorhidrato de piperidin-4-carboxilato de metilo (67mg, 0.38 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.74 min; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.41 y 7.34 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.40 y 6.38 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.60 (m,

6H), 3.33 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.53 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidin-4-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidin-4-carboxílico (85 mg, 83 %) a partir de 1-[2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]piperidin-4-carboxilato de metilo (103 mg, 0.18 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.93 min; EM *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 400Mhz): δ = 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40 y 7.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39 y 6.36 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.62 y 3.61 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.50 (m, 2H).

Tabla DU. Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico (Ejemplo DU, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con la amina adecuada.

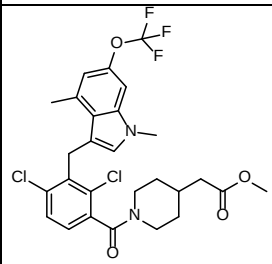
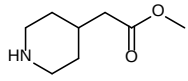
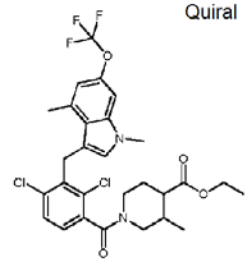
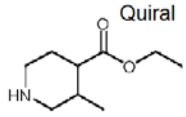
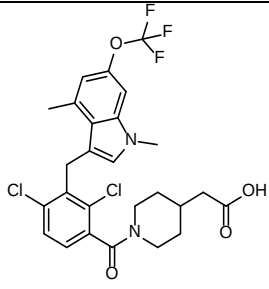
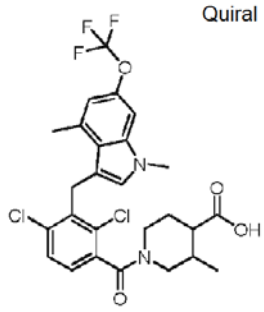
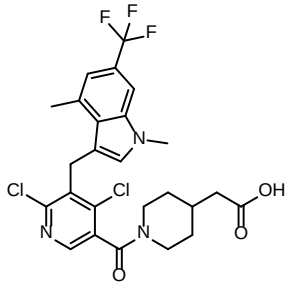
Ejemplo n.º	Estructura	Número A	Amina de partida	T_r min (método)	*m/z* IEN+ $(M+H)^+$
DU-1				2.78 (método i)	571
DU-2				2.89 (método i)	585

Tabla DU1. Los siguientes Ejemplos se prepararon usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo A, Etapa 5, partiendo de los ésteres adecuados (de la Tabla DU).

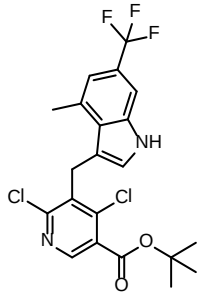
Ejemplo n.º	Estructura	Éster	T_r min (método)	*m/z* IEN+ $(M+H)^+$
DU1-1		DU-1	1.96 (método g)	557

DU1-2		DU-2	1.93 (método g)	557

Ejemplo DV: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético



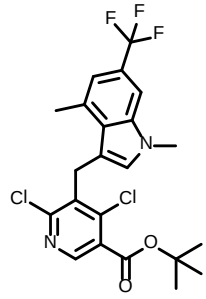
Etapa 1: 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DU, Etapa 1, se obtuvo 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (544 mg, 79 %) a partir de 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (250 mg, 1.255 mmol) (Preparación N.º 51, Etapa C) y 4,6-dicloro-5-formil-piridin-3-carboxilato de *terc*-

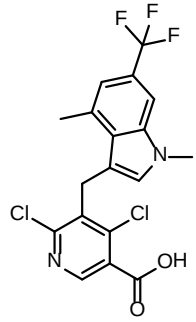
butilo (381 mg, 1.38 mmol) (ejemplo DO, Etapa 12). CL/EM (Método i) : T_r = 2.89 min; EM *m/z*: 459 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 11.26 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Etapa 2: 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



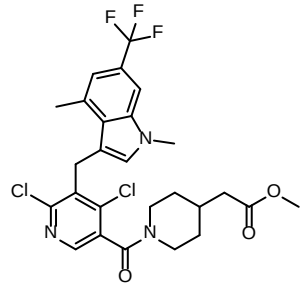
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (353 mg, 70 %) a partir de 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (490 mg, 1.07 mmol) y yoduro de metilo (80 µl, 1.28 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.67 min; EM *m/z*: 473 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se obtuvo ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxílico (281 mg, 91 %) a partir de 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 0.739 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.63 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.99 (ancho, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

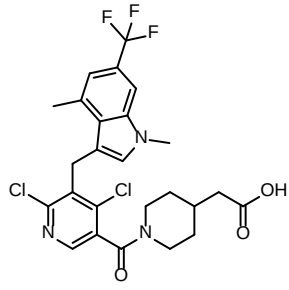
Etapa 4: 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo (87 mg, 73 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-

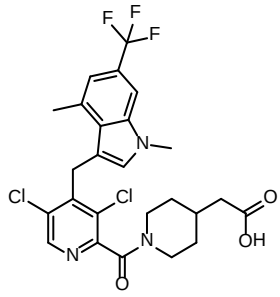
indol-3-il]metil]piridin-3-carboxílico (90 mg, 0.216 mmol) y clorhidrato de 2-(4-piperidil)acetato de metilo (46 mg, 0.237 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.01 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.46 y 8.39 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.76 y 6.71 (s, 1H), 4.50 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.60 y 3.57 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (s a, 1H), 1.17 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético

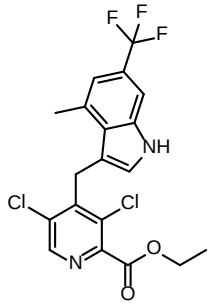


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético (71 mg, 83 %) a partir de 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo (85 mg, 0.15 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.82 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.45 y 8.39 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.75 y 7.71 (s, 1H), 4.54 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo DW: ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético

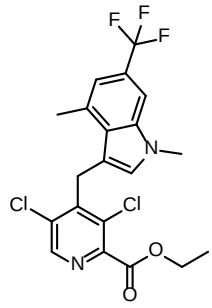


Etapa 1: 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo



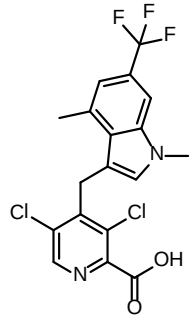
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DU Etapa 1, se obtuvo 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (444 mg, 68 %) a partir de 4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (250 mg, 1.255 mmol) (Preparación N.º 51, Etapa C) y 3,5-dicloro-4-formil-piridin-2-carboxilato de etilo (343 mg, 1.381 mmol) (Preparación N.º 37, Etapa D). CL/EM (Método i) : T_r = 2.67 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Etapa 2: 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (190 mg, 47 %) a partir de 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (390 mg, 0.90 mmol) y yoduro de metilo (79 µl, 1.27 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.32 min; EM *m/z*: 445 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.40 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

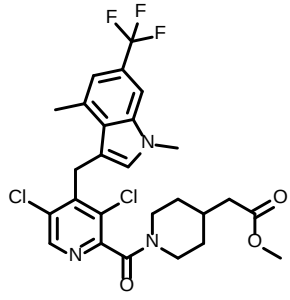
Etapa 3: ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

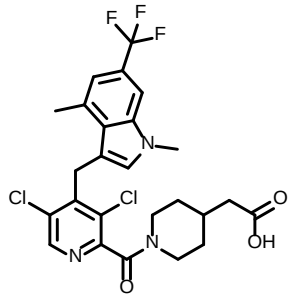
il]metil]piridin-2-carboxílico (195 mg, rendimiento del 100 %, sólido de color naranja) a partir de 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (190 mg, 0.427 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.62 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82 (s, 3H).

Etapa 4: 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo



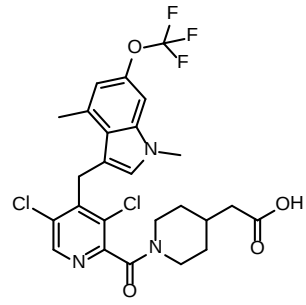
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo (72 mg, 67 %) a partir de ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxílico (81 mg, 0.194 mmol) y clorhidrato de 2-(4-piperidil)acetato de metilo (53 mg, 0.272 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.05 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético

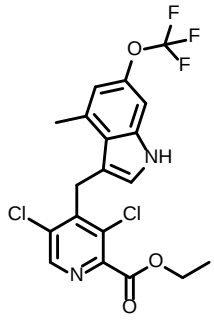


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético (62 mg, 89 %) a partir de 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo (70 mg, 0.126 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.83 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo DX: ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético

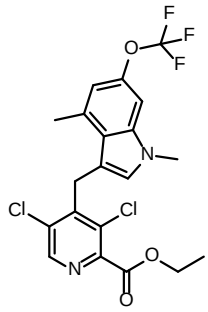


Etapa 1: 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo



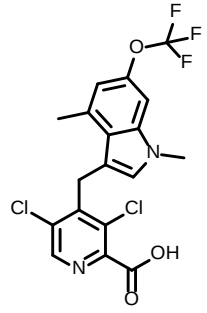
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DU, Etapa 1, se obtuvo 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (185 mg, 59 %) a partir de 4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (150 mg, 0.697 mmol, (Preparación 80) y 3,5-dicloro-4-formil-piridin-2-carboxilato de etilo (190 mg, 0.767 mmol) (Preparación N.º 37, Etapa D). CL/EM (Método i) : T_r = 2.68 min; EM *m/z*: 447 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Etapa 2: 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (210 mg, 79 %) a partir de 3,5-dicloro-4-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (185 mg, 0.41 mmol) y yoduro de metilo (26 µl, 0.41 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.82 min; EM *m/z*: 461 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.76 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (c, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

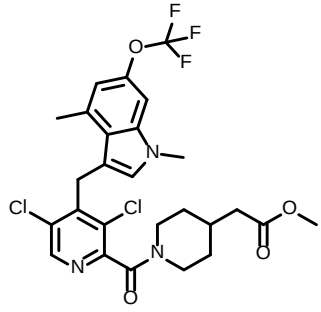
Etapa 3: ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxílico (180 mg, 84 %) a partir de 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-

carboxilato de etilo (210 mg, 0.45 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.26 min; EM *m/z*: 433 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.70 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

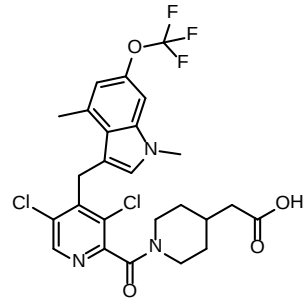
Etapa 4: 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo (110 mg, 41 %) a partir de ácido 3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carboxílico (180 mg, 0.416 mmol) y clorhidrato de 2-(4-piperidil)acetato de metilo (89 mg, 0.457 mmol).

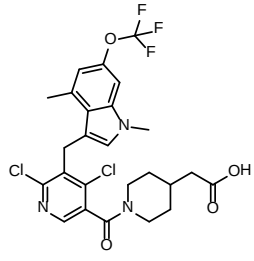
CL/EM (Método i) : T_r = 2.65 min; EM *m/z*: 572 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.72 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético

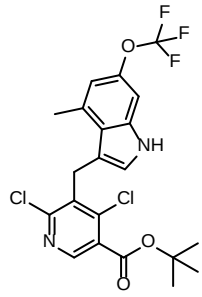


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acético (44 mg, 80 %) a partir de 2-[1-[3,5-dicloro-4-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo (55 mg, 0.096 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.86 min; EM *m/z*: 558 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.11 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.77 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m 1H), 1.63 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Ejemplo DY: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético

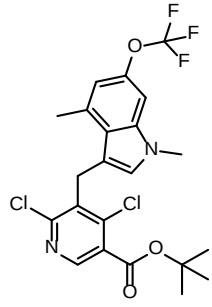


Etapa 1: 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DU, Etapa 1, se obtuvo 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 45 %) a partir de 4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (100 mg, 0.465 mmol) (Preparación 80) y 4,6-dicloro-5-formil-piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (141 mg, 0.511 mmol) (Ejemplo DO, Etapa 12). CL/EM (Método i) : T_r = 2.89 min; EM *m/z*: 475 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.03 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

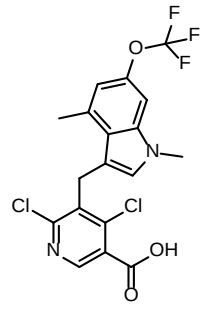
Etapa 2: 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-

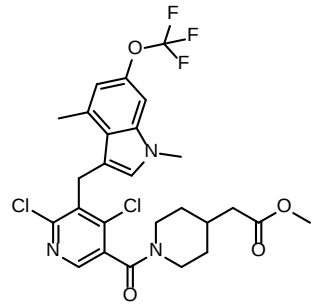
il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (145 mg, rendimiento del 92 %) a partir de 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (135 mg, 0.28 mmol) y yoduro de metilo (18 µl, 0.284 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.68 min; EM *m/z*: 489 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.72 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxílico



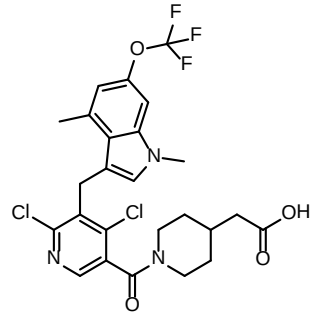
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se obtuvo ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxílico (135 mg, rendimiento del 74 %) a partir de 4,6-dicloro-5-[[4-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0.286 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.32 min; EM *m/z*: 433 $[M+H]^+$

Etapa 4: 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo



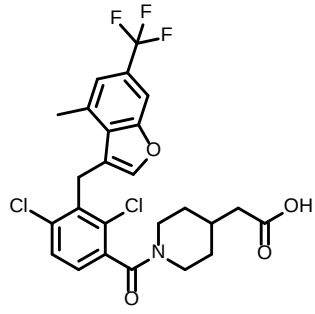
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A Etapa 6, se obtuvo 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acetato (60 mg, rendimiento del 32 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carboxílico (135 mg, 0.312 mmol) y clorhidrato de 2-(4-piperidil)acetato de metilo (66.4 mg, 0.343 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.63 min; EM *m/z*: 572 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.45 y 8.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 y 6.54 (s, 1H), 4.54 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.60 y 3.57 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético

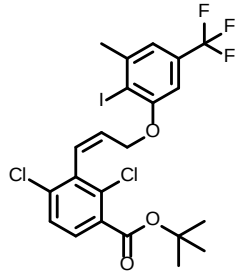


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético (43 mg, 78 %) a partir de 2-[1-[4,6-dicloro-5-[[1,4-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo (55 mg, 0.09 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.85 min; EM *m/z*: 558 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 400Mhz): δ = 12.11 (ancho, 1H), 8.45 y 8.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 y 6.54 (s, 1H), 4.55 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

Ejemplo DZ: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

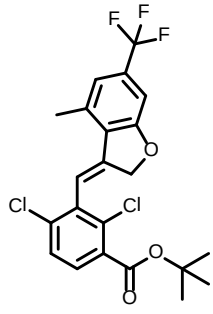


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(3-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenoxi)prop-1-en-1-il)benzoato de *terc*-butilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-(3-((metilsulfonil)oxi)prop-1-en-1-il)benzoato de *terc*-butilo (2.95 g, 7.74 mmol) (Preparación 59) en ACN (78 ml) se añadió carbonato potásico (2.139 g, 15.47 mmol), yoduro potásico (1.2 g, 7.74 mmol) y 2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenol (2.3 g, 7.74 mmol) (Preparación 85). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó para dar 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)- *1H*-indol 2,4-dicloro-3-(3-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenoxi)prop-1-en-1-il)benzoato de *terc*-butilo (3.6 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM (Método i) : T_r = 3.07 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.59 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 6.33 (dt, *J*=16.3, 4.8 Hz, 1H), 5.03 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

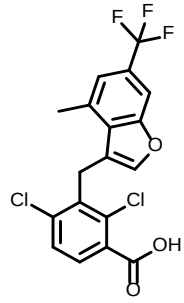
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3(2*H*)-ilideno)metil)benzoato de *terc*-butilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-(3-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenoxi)prop-1-en-1-il)benzoato de *terc*-butilo (500 mg,

0.85 mmol) DMF (2.5 ml) se añadió cloruro de tetrabutilamonio (260 mg, 0.937 mmol), carbonato sódico (226 mg, 2.129 mmol), formiato sódico (57.9 mg, 0.852 mmol) y bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (17.67 mg, 0.068 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se agitó a 80 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3(2H)-ilideno)metil)benzoato de *terc*-butilo (240 mg, 45 %) en forma de un aceite de color amarillo. Se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método j) : T_r = 2.88 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.67 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.01 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

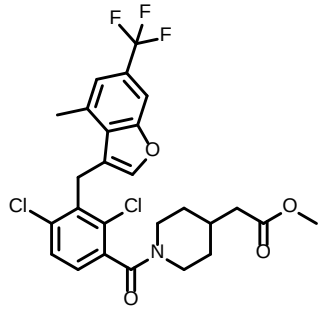
Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoico (100 mg, 61 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoato de *terc*-butilo en bruto (115 mg, 0.25 mmol). Se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM

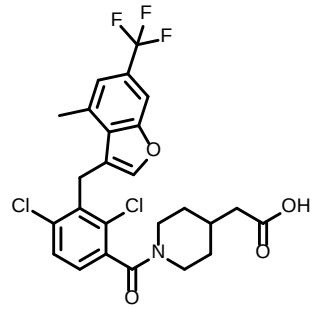
(Método i) : T_r = 2.55 min; EM *m/z*: 401 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 13.59 (ancho, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.83 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



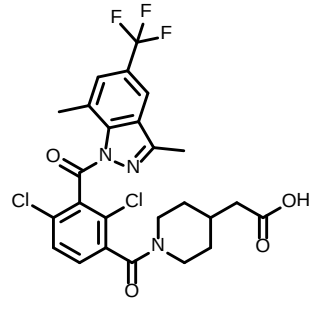
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (54 mg, 50 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoico en bruto (66 mg, 0.16 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (48 mg, 0.25 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.73 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.82 (s, 1H), 7.65 y 7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 4.45 (m, 3H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



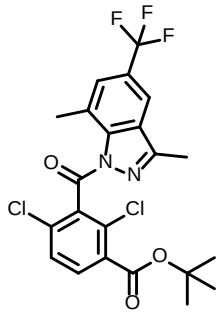
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (25 mg, 50 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)benzofuran-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (52 mg, 0.09 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.93 min; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 12.11 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 y 7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 4.51 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.13 (m, 2H).

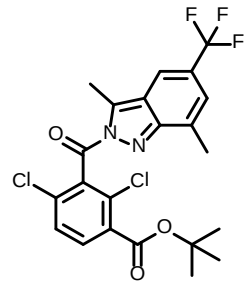
Ejemplo EA: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo y 2,4-dicloro-3-(3,7-

dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoato de *terc*-butilo



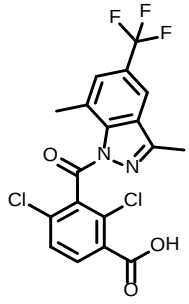


Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 1, se prepararon 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (120 mg, 4 %) y 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (870 mg, 43 %) a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (600 mg, 2.8 mmol) (Preparación N.º 42) y 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo (1.3 g, 4.2 mmol) (Preparación N.º 44).

2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo. CL/EM (Método j) : T_r = 2.55 min; EM *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

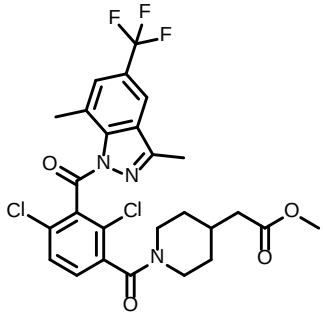
2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoato de *terc*-butilo. CL/EM (Método j) : T_r = 2.61 min; EM *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoico (100 mg, 83 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (110 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.76 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.19 (m, 1H), 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

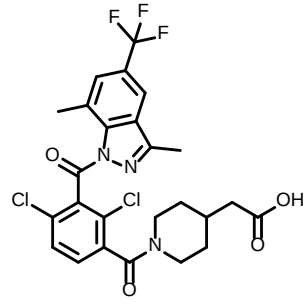
Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (64 mg, 42 %) a

partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoico (115 mg, 0.27 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (67 mg, 0.35 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.58 min; EM *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

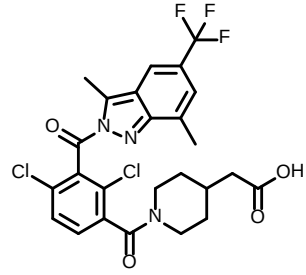
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



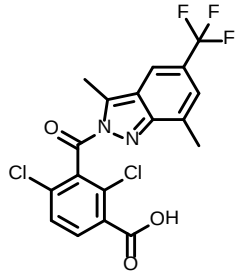
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (53 mg, 86 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (63 mg, 0.11 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.86 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ = 12.11 (ancho, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 y 7.55 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.27 (m,

1H), 3.09 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.47 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.18 (m, 2H).

Ejemplo EB: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

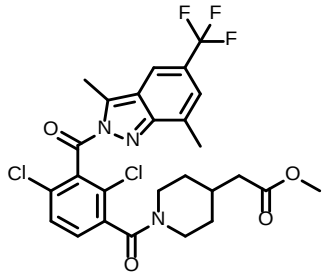


Etapa 1: ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoico



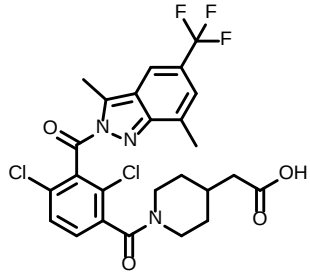
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoico (145 mg, 86 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (190 mg, 0.39 mmol) (Ejemplo EA, Etapa 1). CL/EM (Método i) : T_r = 2.42 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.32 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



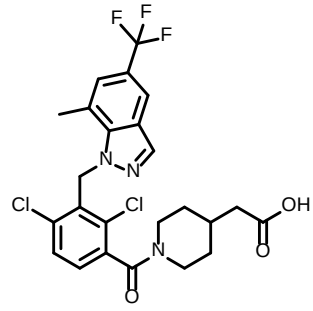
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (125 mg, 63 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoico (140 mg, 0.32 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (82 mg, 0.42 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.62 min; EM *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.56 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.08 (s, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.28 (m, 5H), 1.99 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

Etapa 3: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

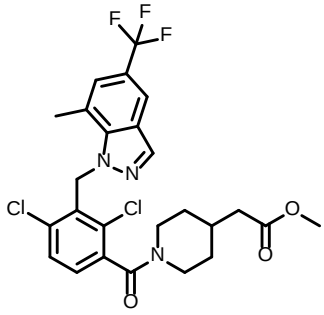


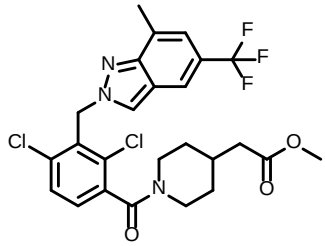
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (102 mg, 87 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (120 mg, 0.21 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.89 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ = 12.12 (ancho, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 0.15 (m, 2H).

Ejemplo EC: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo y 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo





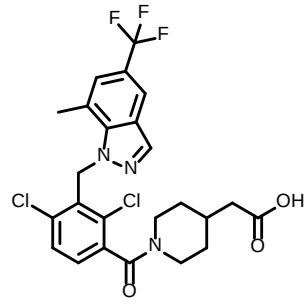
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DD, Etapa 1, se prepararon 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (115 mg, 8.5 %) y 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato de metilo (350 mg, 26 %) a partir de 7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (500 mg, 2.5 mmol) (Preparación 78) y 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (1.4 g, 3.2 mmol) (Preparación 53).

2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.51 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 y 7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 y 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.06 y 6.07 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.57 (m 1H), 1.13 (m, 2H).

2-[1-[2,4-dicloro-3-[[7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato de metilo. CL/EM (Método i) : T_r = 2.47 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.55 y

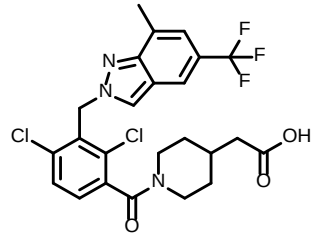
8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 y 7.43 (d, J=8.26 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.59 y 3.58 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-idazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



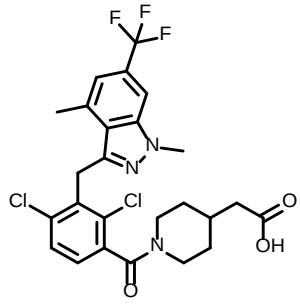
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (113 mg, 97 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (119 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.73 min; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 y 8.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 y 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.08 y 7.07 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.12 (m, 2H).

Ejemplo ED: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

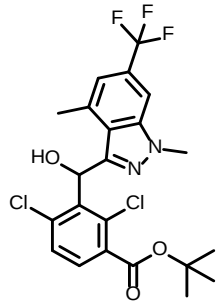


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometil)-2*H*-indazol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (76 mg, 64 %) a partir de 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[7-metil-5-(trifluorometil)indazol-2-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato de metilo (121 mg, 0.22 mmol) (ejemplo EC, etapa 1). CL/EM (Método g) : T_r = 1.70 min; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.13 (ancho, 1H), 8.55 y 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 y 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.51 y 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 597 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.03 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

Ejemplo EE: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

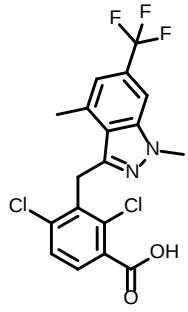


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo FE, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (149 mg, 63 %) a partir de 1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído (100 mg, 0.41 mmol) (Preparación 79) y 2,4-diclorobenzoato de *terc*-butilo (153 mg, 0.62 mmol) (preparación n.º 33, Etapa A). CL/EM (Método i) : T_r = 2.72 min; EM *m/z*: 489 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.93 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 6.35 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

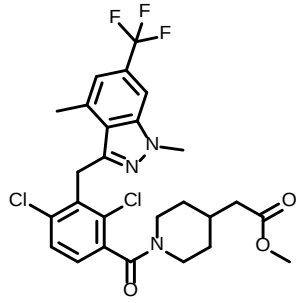
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2 y calentando a 50 ºC, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoico (66 mg, 61 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-

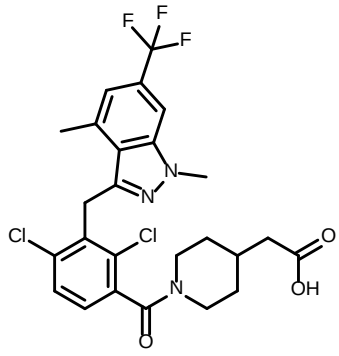
il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (149 mg, 0.26 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.39 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 13.50 (ancho, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



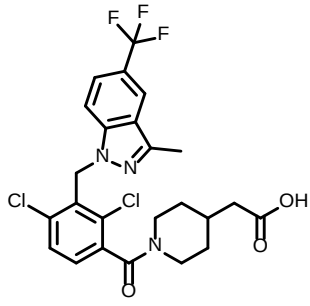
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (110 mg, 82 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoico (100 mg, 0.24 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (69.6 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.62 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.89 (s, 1H), 7.59 y 7.56 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.35 y 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.91 y 3.90 (s, 3H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

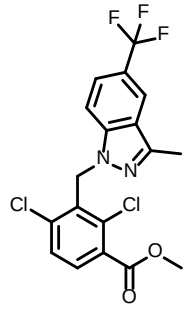


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (71 mg, 67 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (105 mg, 0.19 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.78 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 y 7.57 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.36 y 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.91 y 3.90 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.13 (m, 2H).

Ejemplo EF: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

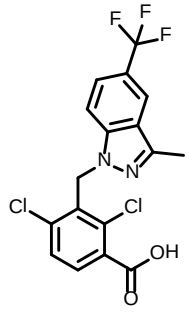


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DD, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (1.44 g, 86 %) a partir de 3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol (800 mg, 4 mmol) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (1.5 g, 5.2 mmol) (preparación n.º 1, Etapa B). CL/EM (Método i) : T_r = 2.55 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 8.17 (m, 1H), 7.94 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

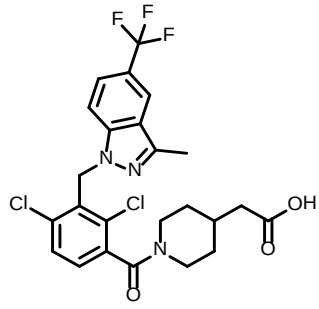
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-

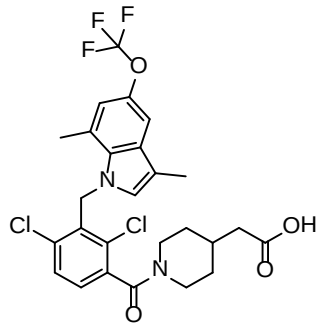
il)metil)benzoico (1.22 g, 88 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (1.44 g, 3.45 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.23 min; EM *m/z*: 403 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.69 (br., 1H), 8.19 (m, 1H), 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

Etapa 3: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

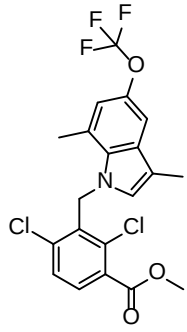


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6 y Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (104 mg, 79 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0.25 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.71 min; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 8.19 (s 1H), 94 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.61 y 7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.33-7.44 y 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.80 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.47 y 2.46 (ds, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo EG: ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético

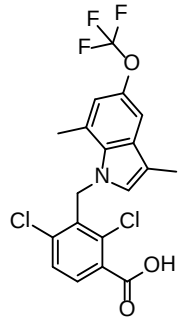


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo



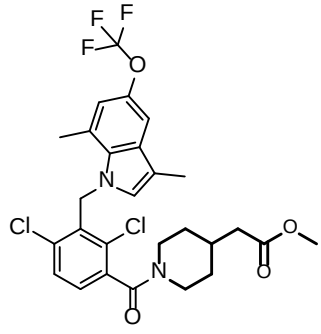
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (336 mg, 62 %) a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (Preparación N.º 61) (280 mg, 1.22 mmol) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de *terc*-butilo (498 mg, 1.46 mmol) (Preparación N.º 1, etapa B). CL/EM (Método i) : T_r = 2.82 min; EM *m/z*: 446 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (272 mg, 85 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (332 mg, 0.7 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.53 min; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.65 (ancho, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

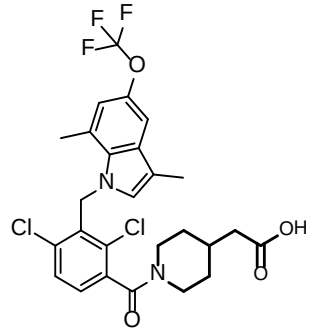
Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (100 mg, 76 %) a

partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0.2 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (90 mg, 0.4 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.68 min; EM *m/z*: 571 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 y 7.67 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.50 y 6.47 (s, 1H), 5.80 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (m, 1H) 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

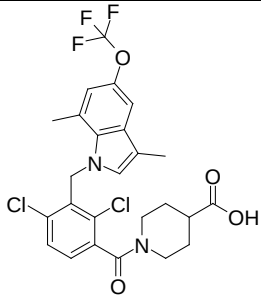
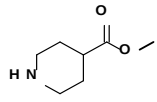
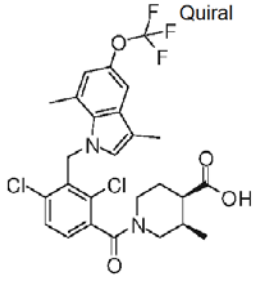
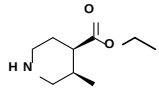
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



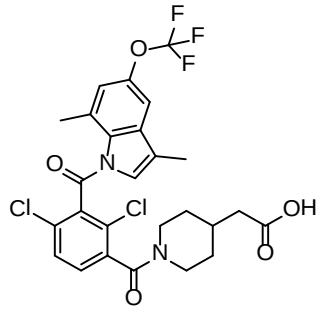
Usando un procedimiento similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (78 mg, 83 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (96 mg, 0.16 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.96 min; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 7.69 y 7.68 (d, *J*=8.3Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.50 y 6.46 (s, 1H), 5.82 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.27

(m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

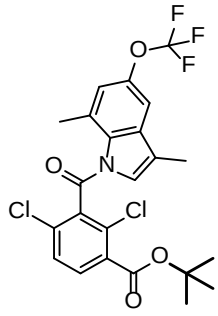
Tabla EG. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (ejemplo EG, etapa 2) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo EG, etapa 3 y 4 con las aminas adecuadas.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**Éster intermedio**		**Ácido final**	
			T_r min	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
EG-1			2.64 (Método i)	557	1.94 (Método g)	543
EG-2		 (Preparación 84)	2.89 (Método i)	585	1.97 (Método g)	557

Ejemplo EH: ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)indolo-1-carbonil]benzoil]-4-piperidil]acético

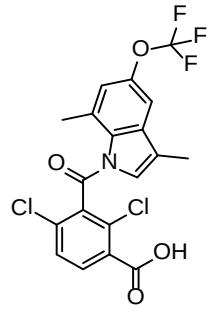


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo



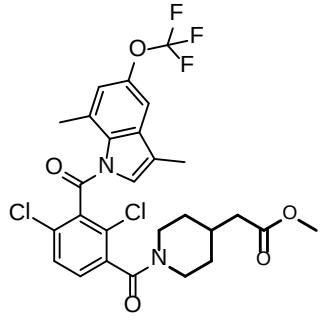
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (330 mg, 40 %) a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (Preparación 61) (415 mg, 1.81 mmol) y 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo (513 mg, 1.65 mmol) (Preparación N.º 44). CL/EM (Método j) : T_r = 2.71 min; EM *m/z*: 502 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.16 (d, *J*=1.3 Hz, 3H), 1.57 (s, 9H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (280 mg, 96 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (330 mg, 0.65 mmol). CL/EM (Método k) : T_r = 2.56 min; EM *m/z*: 446 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.9 (ancho, 1H), 8.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.16 (d, *J*=1.2 Hz, 3H).

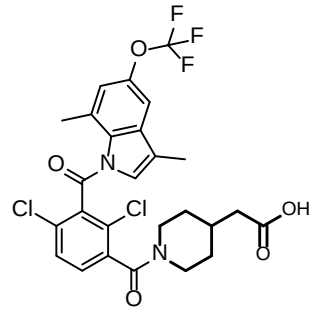
Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (93 mg, 71 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (100 mg, 0.22 mmol) y clorhidrato de (4-

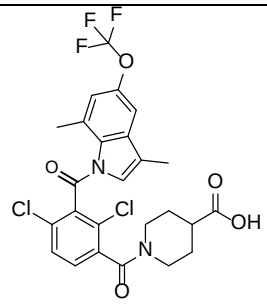
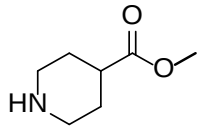
piperidil)acetato de metilo (87mg, 0.44 mmol). CL/EM (Método k) : T_r = 2.70 min; EM *m/z*: 585 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.79 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 y 7.31 y 7.09 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.12 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

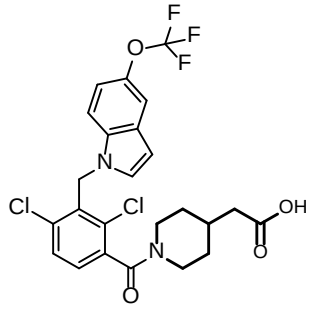


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (48 mg, 55 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (90 mg, 0.15 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.95 min; EM *m/z*: 571 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.11 (ancho, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.43 (ancho, 1H), 7.37 y 7.31 y 7.10 (m, 1H), 7.27 (ancho, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.15 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

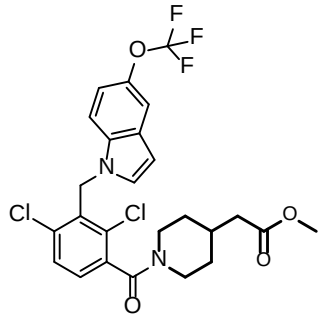
Tabla EH. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (ejemplo EH, Etapa 2) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo EH, Etapa 3 y 4 con las aminas adecuadas.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**Éster intermedio**		**Ácido final**	
			T_r min	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
EH-1			2.66 (Método k)	571	1.94 (Método g)	559

Ejemplo EI: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

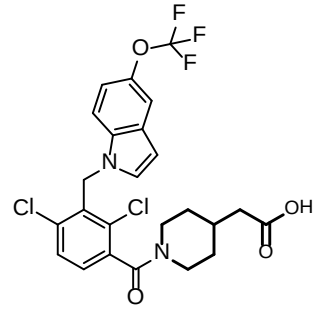


Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (141 mg, 77 %) a partir de 5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (68 mg, 0.34 mmol) y 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (Preparación 53) (192 mg, 0.44 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.60 min; EM *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.50 y 7.42 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.59 y 3.58 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.13 (m, 2H).

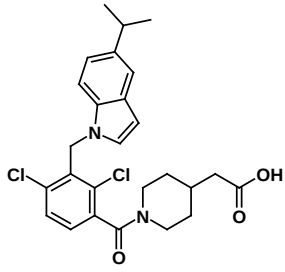
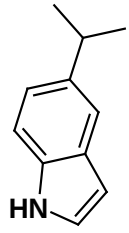
Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

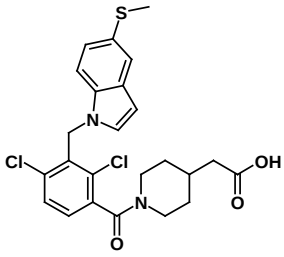
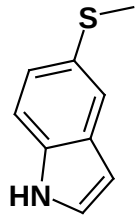
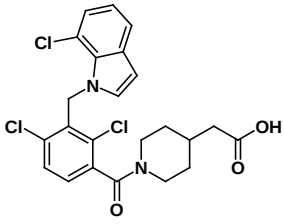
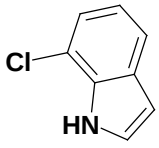
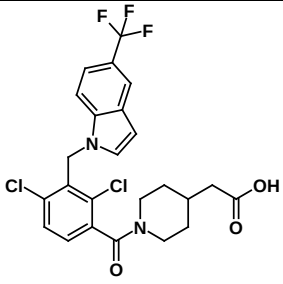
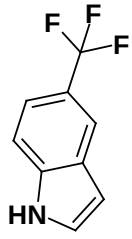
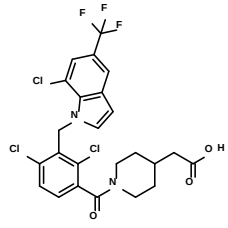
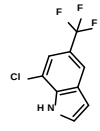
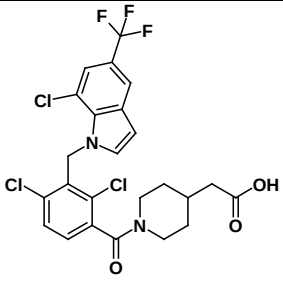
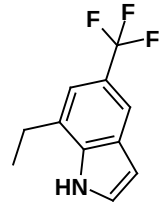


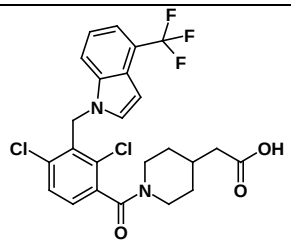
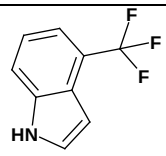
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-

il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (75 mg, 58 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (132 mg, 0.24 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.77 min; EM *m/z*: 529 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 y 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.13 (m, 2H).

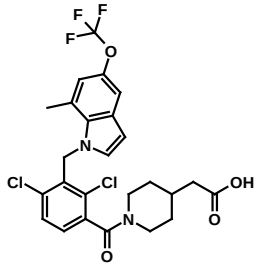
Tabla EI. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (Preparación 53) usando el mismo procedimiento que se describe en ejemplo EI, Etapa 1 y 2 con el indol adecuado.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Indol**	**Éster intermedio**		**Ácido final**	
			T_r min	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**
EI-1			2.69 (método i)	501	1.89 (método g)	487

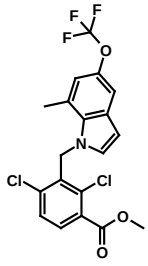
EI-2			2.45 (método i)	507	1.69 (método g)	491
EI-3			No aislado		1.79 (método g)	479
EI-4			1.96 (método g)	527	1.78 (método g)	513
EI-5		 Preparación 62	2.78 (método i)	561	1.96 (método g)	547
EI-6		 Preparación 63	2.71 (método i)	555	1.91 (método g)	541

EI-7			2.55 (método i)	527	1.77 (método g)	513

Ejemplo EJ: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



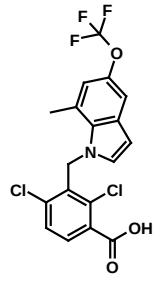
Etapa 1: metil 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metilo)



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (910 mg, 69 %) a partir de 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (Preparación N.º 64) (600mg, 2.8 mmol) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de *terc*-butilo (914mg, 3.07 mmol) (Preparación N.º 1, etapa B). CL/EM (Método j) : T_r = 2.34 min; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H),

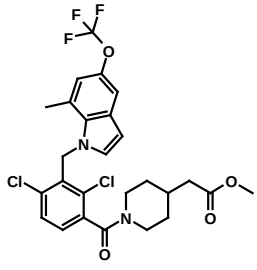
6.67 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (840 mg, 91 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (900 mg, 2.08 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.85 min; EM *m/z*: 418 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.78 (ancho, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 2.90 (s, 3H)

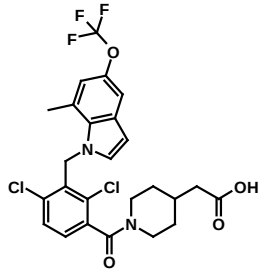
Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-

il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (240 mg, 82 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (200 mg, 0.48 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (111 mg, 0.57 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.14 min; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.70 y 7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53 y 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.89 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.05-1.27 (m, 2H).

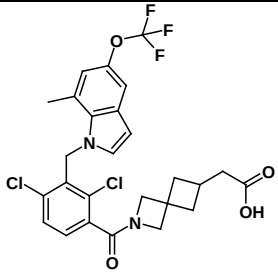
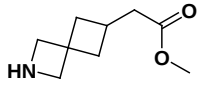
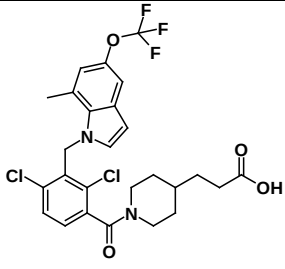
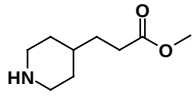
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético A-1668537.0



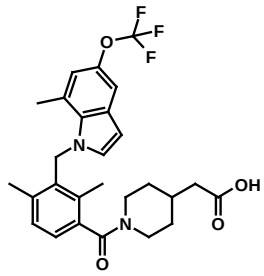
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (150 mg, 67 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (230 mg, 0.41 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.88 min; EM *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.08 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53 y 7.45 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69 y 6.68 (d, *J*=8.1Hz

1H), 6.46 (m, 1H), 5.89 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.15(m, 2H), 1.93(m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.12(m, 2H).

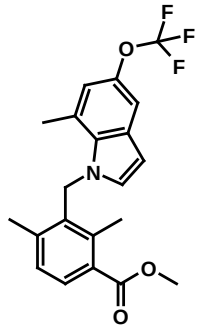
Tabla EJ. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (ejemplo EJ, Etapa 2) usando el mismo procedimiento que se describe en ejemplo EJ, Etapa 3 y 4 con las aminas adecuadas.

Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**Éster intermedio**		**Ácido final**	
			T_r min	***m/z* IEN+ (M+H)$^+$**	**T_r min**	***m/z* IEN+ (M+H)$^+$**
EJ-1		 Preparación 82	2.16 (método j)	569	1.89 (método g)	555
EJ-2			2.74 (método i)	571	1.92 (método g)	557

Ejemplo EK: ácido 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



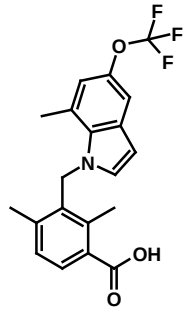
Etapa 1: 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (Preparación 64) (200 mg, 0.93 mmol) en ACN (4 ml) se añadió carbonato de cesio (454 mg, 1.4 mmol) y 3-(clorometil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (227 mg, 1.1 mmol) (Preparación N.º 54) y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante una noche, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo del 10 % al 20 % en ciclohexano) para dar 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (300 mg, 64 %). CL/EM (Método j) : T_r = 2.37 min; EM *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.71 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.39 (d,

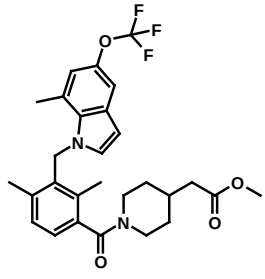
J=3.3 Hz, 1H), 5.73 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



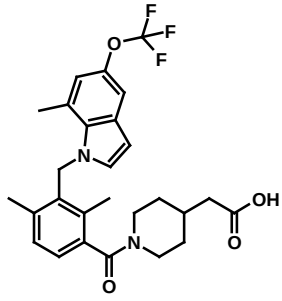
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (245 mg, 84 %) a partir de 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (292 mg, 0.75 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.89 min; EM *m/z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.01 (ancho, 1H), 7.70 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.47 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (135 mg, 90 %) a partir de ácido 2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (110 mg, 0.29 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (68 mg, 0.35 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.08 min; EM *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.35 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.16 y 7.08 (d, *J*=9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10 y 2.05 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.12 (m, 2H).

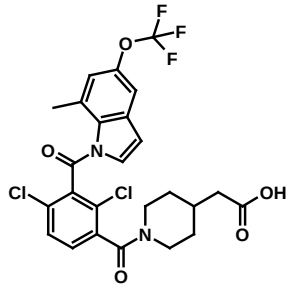
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



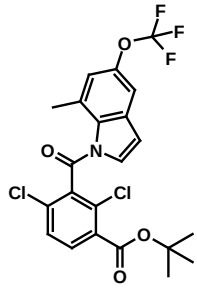
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (115 mg, 85 %) a partir de 2-(1-(2,4-dimetil-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (130 mg, 0.25 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.84 min; EM *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN

(DMSO-d_6, 400Mhz): δ 11.90 (a, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 y 7.21 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.16 y 7.09 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.68 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.10 y 2.05 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.05 (m, 2H).

Ejemplo EL: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



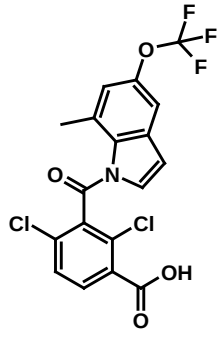
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (840 mg, 88 %) a partir de 7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol (Preparación 64) (600 mg, 2.8 mmol) y 2,4-dicloro-3-(fluorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo (631 mg, 2 mmol)

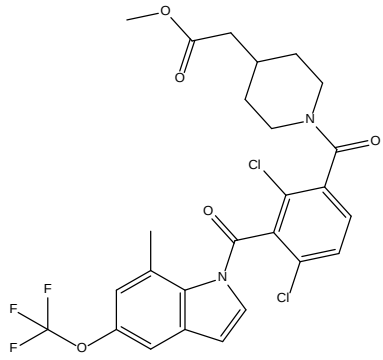
(Preparación 55). CL/EM (Método j) : T_r = 2.74 min; EM *m/z*: 488 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.99 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.84 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico



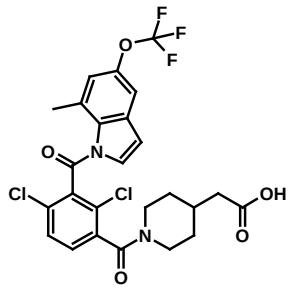
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (705 mg, 97 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (807 mg, 1.65 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.77 min; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.90 (ancho, 1H), 8.03 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.84 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (240 mg, 82 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (200 mg, 0.48 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (111 mg, 0.57 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.14 min; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.70 y 7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53 y 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.89 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.05-1.27 (m, 2H).

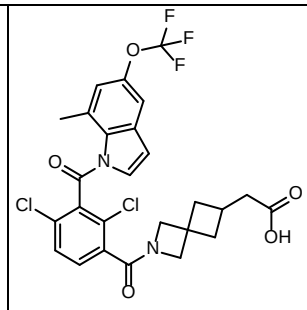
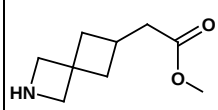
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



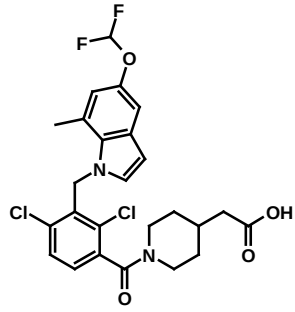
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (150 mg, 67 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (230 mg, 0.41 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.88 min; EM *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.08 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53 y 7.45 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69 y 6.68 (d, *J*=8.1Hz 1H), 6.46 (m, 1H), 5.89 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.15(m, 2H), 1.93(m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.12(m, 2H).

Tabla EL. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de *ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indolo-1-carbonil)benzoico* (ejemplo EL, Etapa 2) usando el mismo procedimiento con las aminas adecuadas como se describe en el ejemplo EL, Etapa 3 y 4.

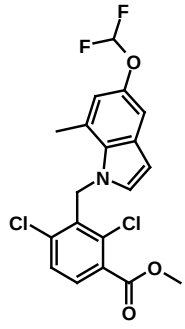
Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**Éster intermedio**		**Ácido final**	
			T_r min	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**	**T_r min**	***m/z* IEN+ $(M+H)^+$**

EL-1		 Preparación 82	2.15 (método j)	583	1.89 (Método g)	569

Ejemplo EM: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



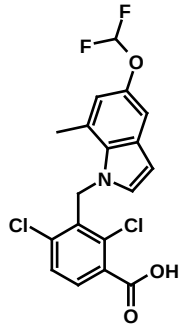
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (300 mg, 47 %) a partir de 5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol (Preparación 65) (280 mg, 1.42 mmol) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (423 mg, 1.42 mmol) (Preparación N.º 1, etapa B). CL/EM (Método i) : T_r = 2.63

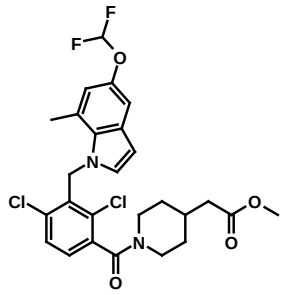
min; EM *m/z*: 414 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.81(m, 1H), 6.61 (d, *J*=3.1Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=3.1Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



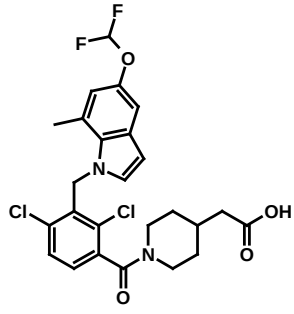
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (270 mg, 93 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (295 mg, 0.7 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.29 min; EM *m/z*: 400 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.74 (ancho, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.87 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



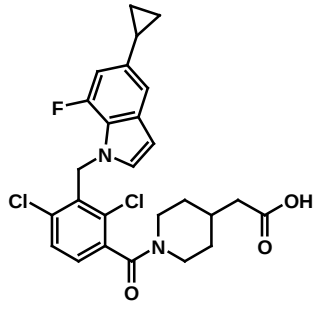
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (120 mg, 83 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0.25 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (53 mg, 0.27 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.50 min; EM *m/z*: 539 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.69 y 7.68 (dd, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.52 y 7.44 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.13 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

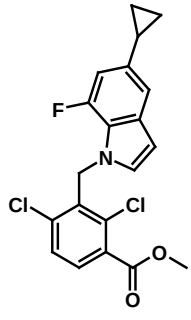


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (105 mg, 85 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-(difluorometoxi)-7-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (120 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.71 min; EM *m/z*: 525 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 11.13 (ancho, 1H), 7.69 y 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52 y 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (t, *J*=75 Hz 1H), 6.80 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo EN: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

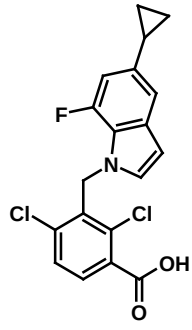


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo



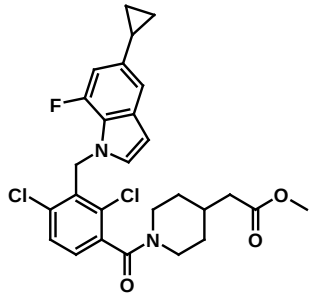
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (610 mg, 68 %) a partir de 5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol (Preparación 66) (400 mg, 2.28 mmol) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (680 mg, 2.28 mmol) (Preparación N.º 1, etapa B). CL/EM (Método i) : T_r = 2.84 min; EM *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.38 (m, 1H), 5.76 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.66 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



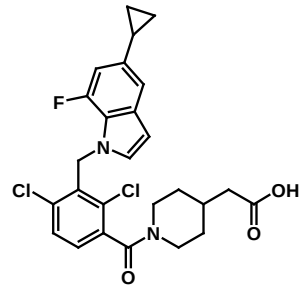
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (602 mg, 97 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (610 mg, 1.55 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.49 min; EM *m/z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.38 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 1.98 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.67 (m, 2H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



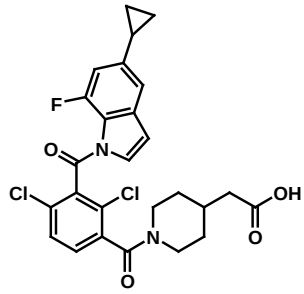
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (115 mg, 84 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0.26 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (102 mg, 0.52 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.69 min; EM *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.67 y 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.48 y 7.40 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.74 y 6.69 (s, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.69-5.73 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.66 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

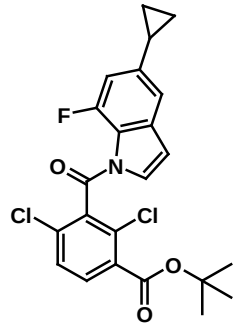


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (114 mg, 99 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (115 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.88 min; EM *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 7.66 y 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49 y 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.73 y 6.70 (s, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.73 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.13 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.66 (m, 2H).

Ejemplo EO: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

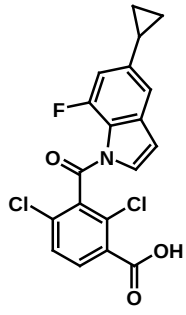


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (1.05 g, 94 %) a partir de 5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indol (Preparación 66) (400 mg, 2.28 mmol) y 2,4-dicloro-3-(fluorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo (1 g, 3.4 mmol) (Preparación 55). CL/EM (Método i) : T_r = 2.89min; EM *m/z*: 448 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.98 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.56 (m, 9H), 0.99 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).

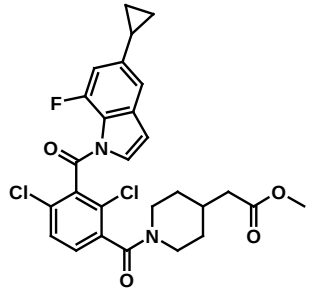
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (834 mg, 91 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(5-

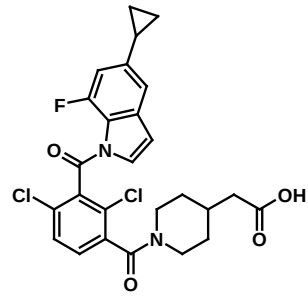
ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (1 g, 2.3 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.23 min; EM *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.86 (ancho, 1H), 8.03 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



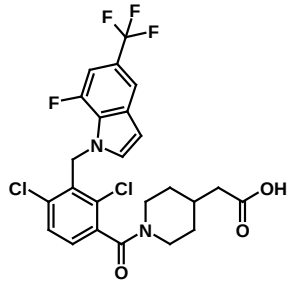
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (107 mg, 79 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (100 mg, 0.25 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (74 mg, 0.38 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.50 min; EM *m/z*: 531 $[M+H]^+$ ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.13-7.14 (m, 4H), 7.02-6.74 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.73 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

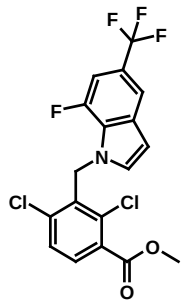


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (80 mg, 77 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(5-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (107 mg, 0.2 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.72 min; EM *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 12.04 (ancho, 1H), 8.12-7.16 (m, 4H), 7.00-6.73 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.13 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).

Ejemplo EP: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

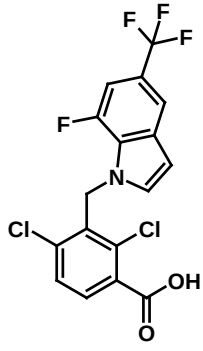


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (324 mg, 69 %) a partir de 7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (Preparación 67) (225 mg, 1.1 mmol) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (350 mg, 1.1 mmol) (Preparación N.º 1, etapa B). CL/EM (Método i) : T_r = 2.81 min; EM *m/z*: 420 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.85 (m, 2H), 7.72 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)

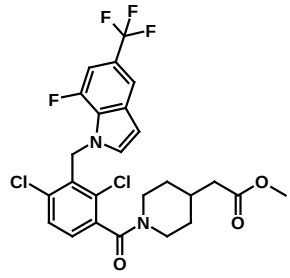
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (299 mg, 97 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-

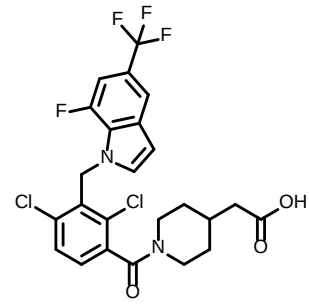
5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (320 mg, 0.76 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.47 min; EM *m/z*: 406 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.73 (ancho, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.70 (*J*=8.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.88 (s, 2H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



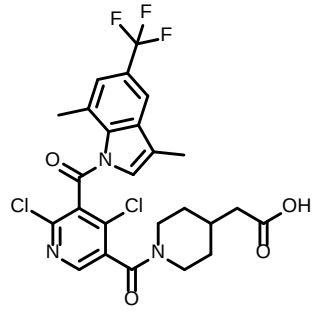
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (103 mg, 77 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0.26 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (71 mg, 0.36 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.67 min; EM *m/z*: 545 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.86 (s, 1H), 7.68 y 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.50 y 7.43 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.84 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

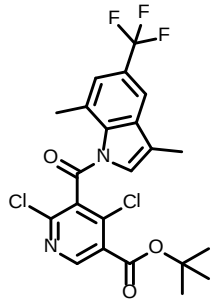


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (84 mg, 83 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((7-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (103 mg, 0.17 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.87 min; EM *m/z*: 531 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.11 (a, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 y 6.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.51 y 7.43 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.84 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo EQ: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

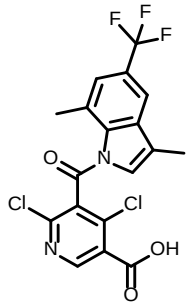


Etapa 1: 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotinato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 1, se preparó 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotinato de *terc*-butilo (1.36 g, 63 %) a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (Preparación N.º 43) (0.95 g, 4.46 mmol) y 4,6-dicloro-5-(clorocarbonil)nicotinato de *terc*-butilo (2.07 g, 6.68 mmol) (Preparación 56). CL/EM (Método i) : T_r = 2.81 min; EM *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 9.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.59 (s, 9H).

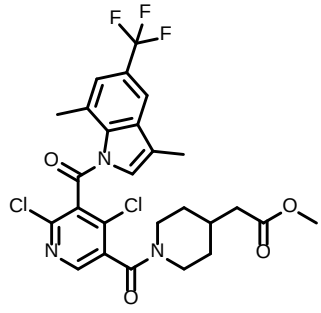
Etapa 2: ácido 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-

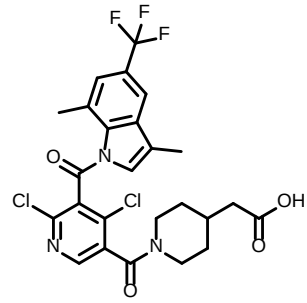
1-carbonil)nicotínico (1.48 g, 100 %) a partir de 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotinato de *terc*-butilo (1.36 g, 2.79 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.30 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 14.20 (ancho, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



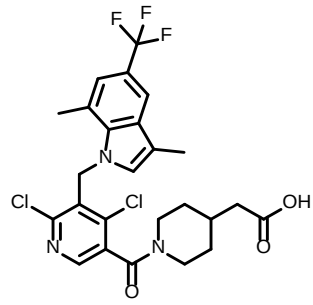
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (280 mg, 42 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotínico (500 mg, 1.16 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (337 mg, 1.74 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.48 min; EM *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.70 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 y 7.50 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.18 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

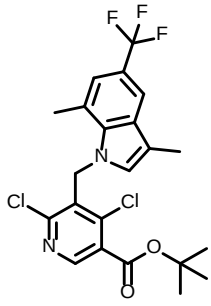


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético (176 mg, 64 %) a partir de 2-(1-(4,6-dicloro-5-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (278 mg, 0.48 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.86 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.11 (ancho, 1H), 8.70 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 y 7.50 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.73 y 3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Ejemplo ER: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

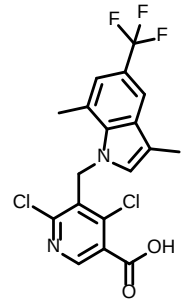


Etapa 1: 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo



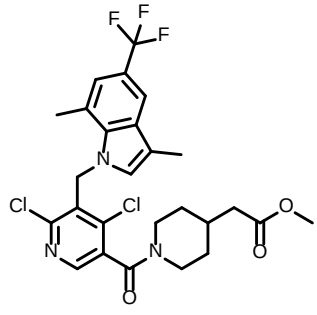
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo (85 mg, 28 %) a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (Preparación N.º 43) (100 mg, 0.47 mmol) y 4,6-dicloro-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)nicotinato de *terc*-butilo (167 mg, 0.47 mmol) (Preparación 57). CL/EM (Método j) : T_r = 2.66 min; EM *m/z*: 473 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotínico (80 mg, 70 %) a partir de 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo (85 mg, 0.18 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.30 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 14.14 (ancho, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

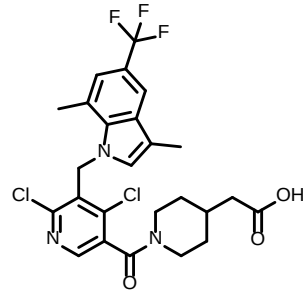
Etapa 3: 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 6, se preparó 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (60 mg, 60 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotínico (70 mg, 0.17 mmol) y clorhidrato de (4-

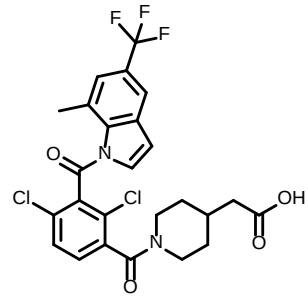
piperidil)acetato de metilo (41.8 mg, 0.21 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.58 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.56 y 8.49 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.76 y 6.73 (s, 1H), 5.88 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.50 y 3.57 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

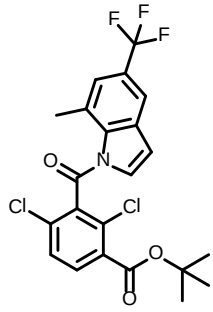


Usando un procedimiento similar al Ejemplo O, etapa 4, se preparó ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético (36 mg, 70 %) a partir de 2-(1-(4,6-dicloro-5-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (50 mg, 0.09 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.80 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 8.56 y 8.49 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.75 y 6.73 (s, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.19 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

Ejemplo ES: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético

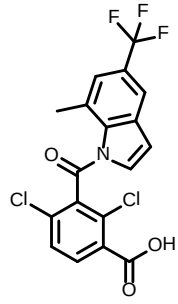


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo



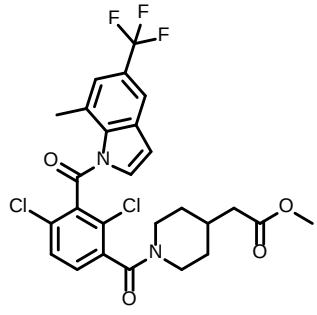
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (684 mg, 72 %) a partir de 7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (Preparación N.º 49) (400 mg, 2 mmol) y 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo (684 mg, 2.2 mmol) (Preparación N.º 44). CL/EM (Método j) : T_r = 2.61 min; EM *m/z*: 472 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.00 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (595 mg, 99 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (684 mg, 1.5 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.68 min; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.91 (ancho, 1H), 8.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).

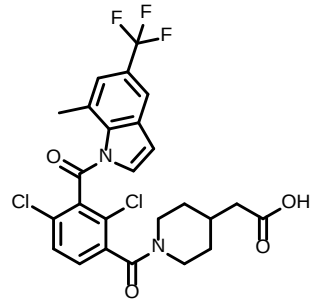
Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (118 mg, 88 %) a

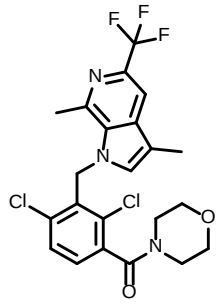
partir de ácido 2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoico (100 mg, 0.24 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (93 mg, 0.48 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.58 min; EM *m/z*: 555 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.93 (m, 1H), 7.82 y 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72-7.35 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.06 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.18 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



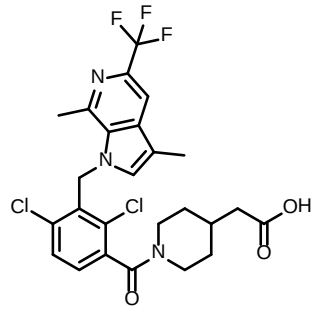
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (99 mg, 84 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(7-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indolo-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (118 mg, 0.21 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.86 min; EM *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.16 (ancho, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.81 y 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72-7.36 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.55 y 3.24 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

Ejemplo ET: (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

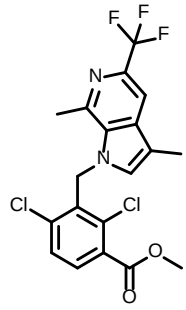


Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó (2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (101 mg, 67 %) a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (Preparación 68) (66 mg, 0.31 mmol) y (2,4-dicloro-3-(clorometil)fenil)(morfolino)metanona (105 mg, 0.34 mmol) (Preparación N.º 11). CL/EM (Método g) : T_r = 1.68 min; EM *m/z*: 486 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.96 (d, *J*=15 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*=15 Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.20 (m, 3H).

Ejemplo EU: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

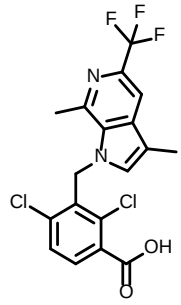


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo



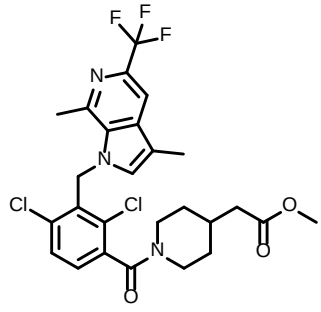
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (600 mg, 74 %) a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (Preparación 68) (300 mg, 1.4 mmol) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (417 mg, 1.4 mmol) (Preparación N.º 1, etapa B). CL/EM (Método i) : T_r = 2.60 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoico (610 mg, 99 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (600 mg, 1.4 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.23 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

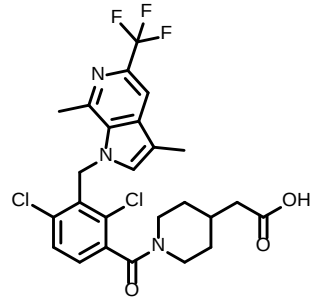
Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (225 mg, 73 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-

(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoico (230 mg, 0.55 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (117 mg, 0.60 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.46 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.87 (s, 1H), 7.72 y 7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.54 y 7.47 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.82 y 6.80 (s, 1H), 5.92 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

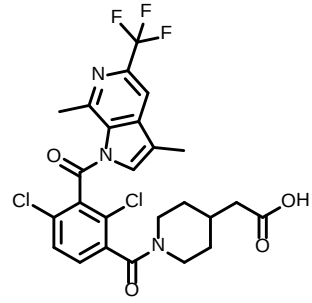
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



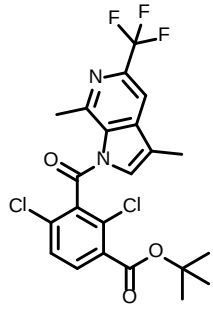
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (130 mg, 59 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (225 mg, 0.40 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.63 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.09 (ancho, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 y 7.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.55 y 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.82 y 6.79 (s, 1H), 5.92 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.25 (m, 1H),

3.08 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.12 (m, 2H).

Ejemplo EV: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



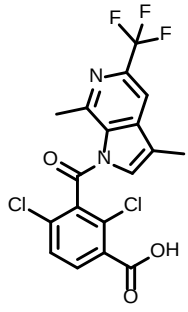
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (690 mg, 68 %) a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (Preparación 68) (350 mg, 1.6 mmol) y 2,4-dicloro-3-(clorocarbonil)benzoato de *terc*-butilo (911 mg, 2.94 mmol) (Preparación N.º 44). CL/EM (Método i) : T_r = 2.80 min; EM *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6,

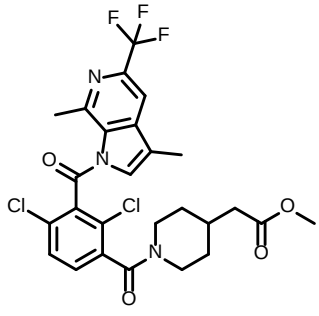
300Mhz): δ 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoico



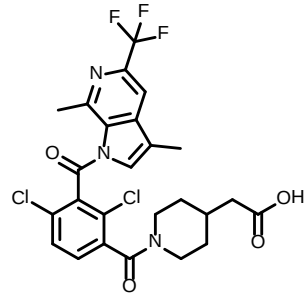
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoico (370 mg, 52 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoato de *terc*-butilo (690 mg, 1.4 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.19 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.24 (d, *J*=1.3 Hz, 3H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (85 mg, 58 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoico (100 mg, 0.23 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (49 mg, 0.25 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.45 min; EM *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.05 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.67 (m, 1.5H), 7.48 (m, 0.5H), 4.46 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.25 y 2.24 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

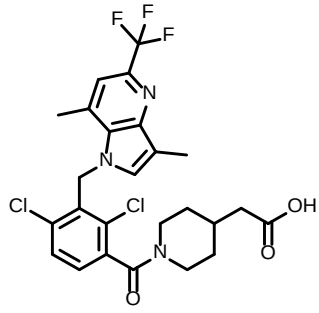
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



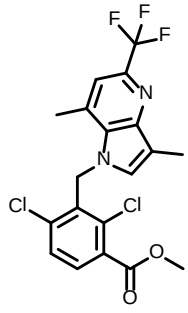
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (48 mg, 57 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (85 mg, 0.15 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.73 min; EM

m/z: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.05 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.70 (m, 1.5H), 7.47 (m, 0.5H), 3.60 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo EW: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



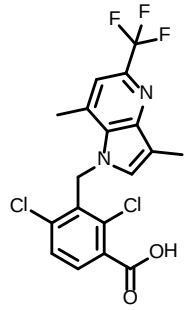
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DH, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (579 mg, 96 %) a partir de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (300 mg, 1.4 mmol) (Preparación 69) y 3-(bromometil)-2,4-diclorobenzoato de metilo (417 mg, 1.4 mmol) (Preparación N.º 1, etapa B). CL/EM (Método i) :

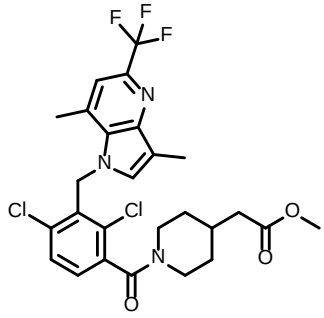
T_r = 2.56 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.89 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.19 (m, 3H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoico



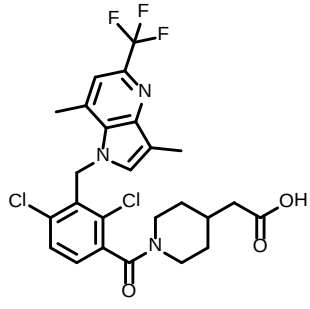
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoico (545 mg, 97 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoato de metilo (579 mg, 1.34 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.23 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.70 (ancho, 1H), 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.19 (m, 3H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



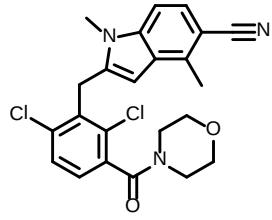
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (86 mg, 64 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoico (100 mg, 0.24 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (93 mg, 0.48 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.44 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 7.71 y 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53 y 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.93 y 6.91 (m, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

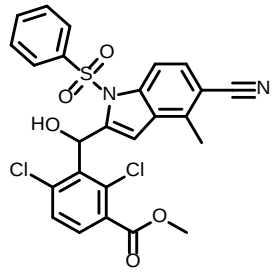


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (64 mg, 80 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (81 mg, 0.15 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.20 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.18 (ancho, 1H), 7.70 y 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53 y 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 y 6.91 (s, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo EX: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo



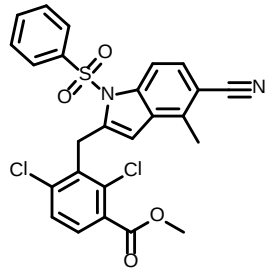
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-

il)(hidroxi)metil)benzoato de metilo (1.92 g, 76 %) a partir de *N*-(4-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (1.7 g, 4.3 mmol) (Preparación 70) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (1.2 g, 4.7 mmol) (Preparación N.º 1). CL/EM (Método i) : T_r = 2.41 min; EM *m/z*: 587 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.01 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 7.04 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

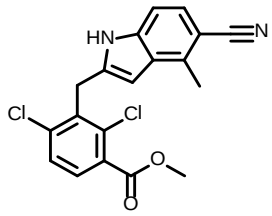
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (10459453-791-001)



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.74 g, 85 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de metilo (1.9 g, 3.6 mmol).

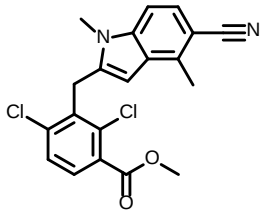
CL/EM (Método i) : T_r = 2.74 min; EM *m/z*: 513 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.14 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.86 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



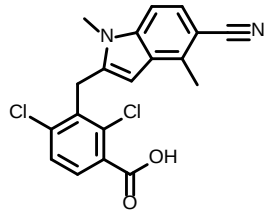
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.13 g, 83 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.72 g, 3.3 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.38 min; EM *m/z*: 373 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.63 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.03 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



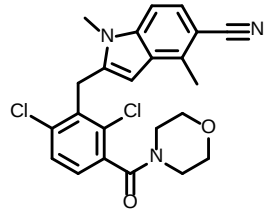
Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.1 g, 94 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((5-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.1 g, 2.95 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.48 min; EM *m/z*: 387 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.80 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (1.01 g, 93 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.1 g, 2.81 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.15 min; EM *m/z*: 373 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.71 (ancho, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

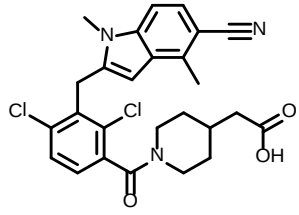
Etapa 6: 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo



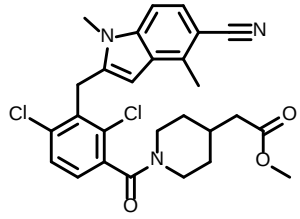
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-5-carbonitrilo (80 mg, 66 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (100 mg, 0.27 mmol) y morfolina (28 mg, 0.32 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.60 min; EM *m/z*: 442 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.68 (d,

J=8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

Ejemplo EY: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

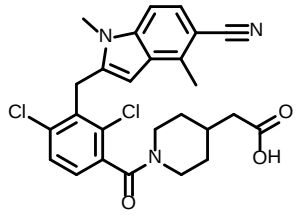


Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



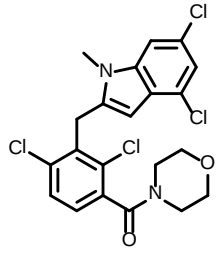
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (150 mg, 84 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (130 mg, 0.35 mmol) (Ejemplo EX, etapa 5) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (81 mg, 0.42 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.33 min; EM *m/z*: 512 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.66 y 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 5.76 y 7.72 (s, 1H), 4.46 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.59 y 3.56 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.49 y 2.47 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

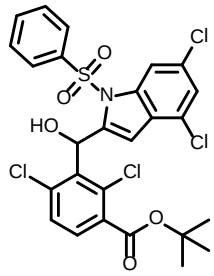


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (122 mg, 88 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((5-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (140 mg, 0.27 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.56 min; EM *m/z*: 498 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 7.66 y 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 5.76 y 5.72 (s, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.89 y 3.88 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.49 y 2.47 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo EZ: (2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona

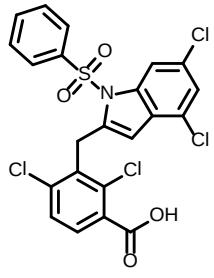


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo CJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (870 mg, 44 %) a partir de 4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1.08 g, 3.31 mmol) (Preparación 71) y 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (900 mg, 3.27 mmol) (Preparación N.º 33, etapa B). CL/EM (Método j) : T_r = 2.70 min; EM *m/z*: 658 $[M-H]^-$ + CH3COOH; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.99 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 1.54 (s, 9H).

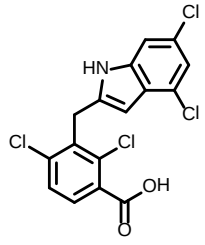
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (565 mg, 60 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (1 g, 1.76 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.30 min; EM *m/z*:

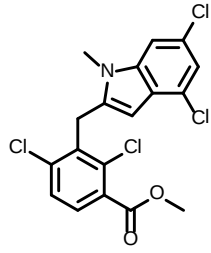
526 $[M-H]^-$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.68 (ancho, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.57 (m, 2H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (416 mg, 53 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (465 mg, 0.9 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.42 min; EM *m/z*: 386 $[M-H]^-$

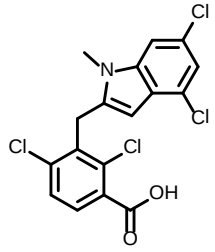
Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (268 mg, 73 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (342 mg, 0.87 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.85 min; EM *m/z*: 416 $[M+H]^+$

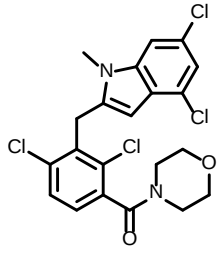
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.80 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (165 mg, 51 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (265 mg, 0.63 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.53 min; EM *m/z*: 402 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.68 (ancho, 1H), 7.76 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

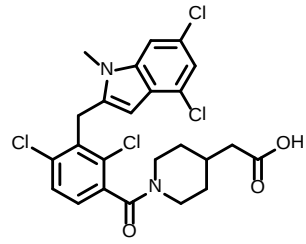
Etapa 6: (2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



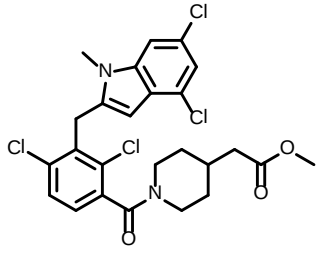
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó (2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-

il)metil)fenil)(morfolino)metanona (39 mg, 52 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0.16 mmol) y morfolina (27.7 mg, 0.32 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.96 min; EM *m/z*: 471 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.20 (m, 2H).

Ejemplo FA: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



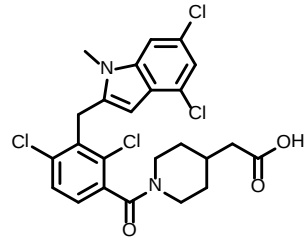
Etapa 1: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (32 mg, 47 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (63 mg, 0.12 mmol) (ejemplo EZ, Etapa 5) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (96 mg, 0.5 mmol).

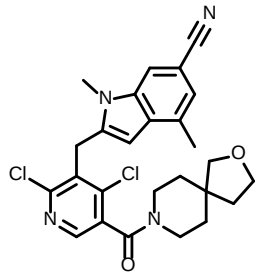
CL/EM (Método i) : T_r = 2.69 min; EM *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$, 300Mhz): δ 7.66 (m, 2H), 7.44 y 7.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.87 y 3.86 (s, 3H), 3.59 y 3.56 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

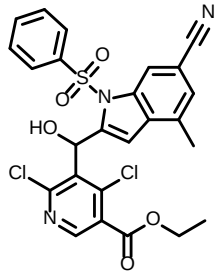


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (17 mg, 57 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4,6-dicloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (30 mg, 0.055 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.87 min; EM *m/z*: 527 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$, 400Mhz): δ 12.13 (ancho, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 y 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.87 y 3.86 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo FB: 2-((2,4-dicloro-5-(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo

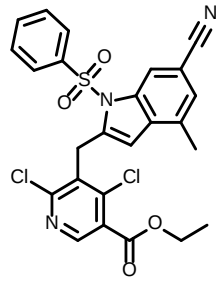


Etapa 1: 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)nicotinato de etilo



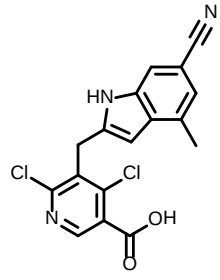
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)nicotinato de etilo (4.46 g, 41 %) a partir de *N*-(5-ciano-2-yodo-3-metilfenil)bencenosulfonamida (7.91 g, 19.8 mmol) (Preparación N.º 18) y 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato de etilo (6.53g, 23.82 mmol) (Preparación N.º 38). CL/EM (Método i) : T_r = 2.40 min; EM *m/z*: 544 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.70 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.37 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Etapa 2: 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de etilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de etilo (3.6 g, 83 %) a partir de 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)nicotinato de etilo (4.46 g, 8.19 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.71 min; EM *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.84 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.37 (c, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

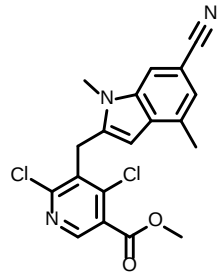
Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (3.1 g, 100 %) a partir de 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de etilo (3.55 g, 6.73 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 1.85 min; EM *m/z*: 360 $[M+H]^+$;

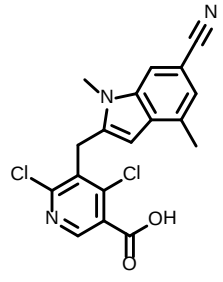
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

Etapa 4: 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo (1.05 g, 31 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (3.1 g, 8.61 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.35 min; EM *m/z*: 388 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.84 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (ds, 3H), 2.34 (s, 3H).

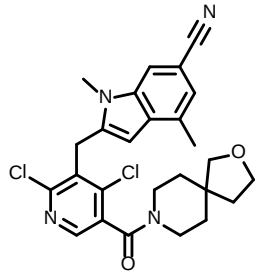
Etapa 5: ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (870 mg, 86 %) a partir de 4,6-dicloro-5-((6-ciano-

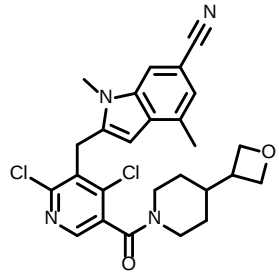
1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de metilo (1.05 g, 2.7 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 1.87 min; EM *m/z*: 374 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.74 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Etapa 6: 2-((2,4-dicloro-5-(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo



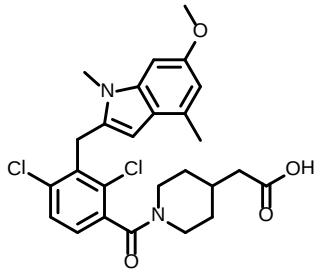
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-((2,4-dicloro-5-(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (20 mg, 15 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (100 mg, 0.27 mmol) y 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano (49 mg, 0.35 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.60 min; EM *m/z*: 497 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.56 (m, 4H).

Ejemplo FC: 2-((2,4-dicloro-5-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo

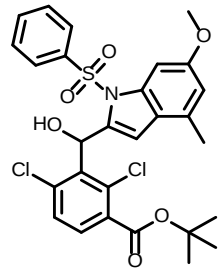


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-((2,4-dicloro-5-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-carbonil)piridin-3-il)metil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (54 mg, 38 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-((6-ciano-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)nicotínico (100 mg, 0.27 mmol) y 4-(oxetan-3-il)piperidina (49 mg, 0.35 mmol) (ejemplo FB, Etapa 5). CL/EM (Método g) : T_r = 1.56 min; EM *m/z*: 497 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.51 y 8.44 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.88 y 5.83 (s, 1H), 4.46 (m, 7H), 3.90 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.35 y 2.33 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.02 (m, 2H).

Ejemplo FD: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

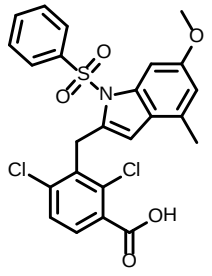


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo CJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(hidroxi(6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (732 mg, 45 %) a partir de 6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (857 mg, 2.84 mmol) (Preparación 72) y 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (939 mg, 3.41 mmol) (Preparación N.º 33, etapa B). CL/EM (Método i) : T_r = 2.71 min; EM *m/z*: 634 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.90 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

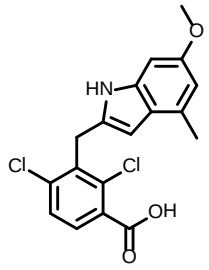
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (638 mg, 100 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato

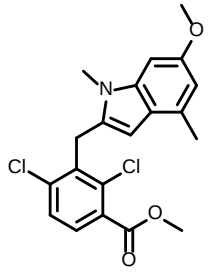
de *terc*-butilo (730 mg, 1.27 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.44 min; EM *m/z*: 504 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.65 (ancho, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.47 (m 1H), 6.71 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (55 mg, 1.1 mmol) y se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) : T_r = 2.11 min; EM *m/z*: 364 $[M+H]^+$

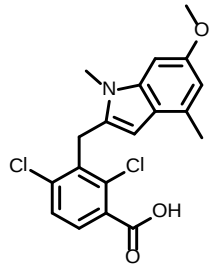
Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-

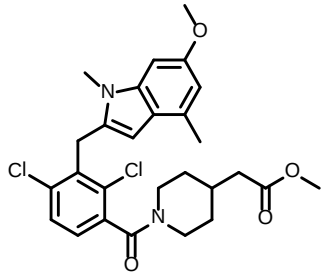
il)metil)benzoato de metilo (500 mg, 100 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico en bruto. CL/EM (Método i) : T_r = 2.53 min; EM *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



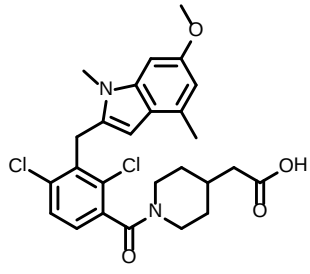
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (305 mg, 62 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (509 mg, 1.3 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.20 min; EM *m/z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.59 (ancho, 1H), 7.73 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Etapa 6: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (83 mg, 61 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (100 mg, 0.26 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (102 mg, 0.53 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.37 min; EM *m/z*: 517 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.64 y 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.41 y 7.34 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.42 y 5.39 (s, 1H), 4.41 (m, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.59 y 3.57 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.22 y 2.21 (s, 3H), 1.86-2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

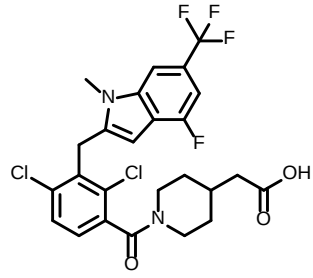
Etapa 7: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



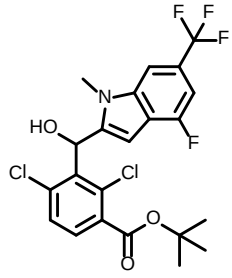
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-

il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (55 mg, 68 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-metoxi-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (80 mg, 0.15 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.13 min; EM *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ = 12.08 (s, 1H), 7.64 y 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.41 y 7.34 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.43 y 5.40 (s, 1H), 4.36 (m, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.27 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.21 y 2.21 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

Ejemplo FE: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



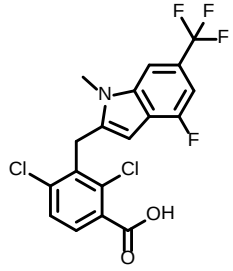
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo



A una solución de 2,4-diclorobenzoato de *terc*-butilo (125 mg, 0.507 mmol) (Preparación N.º 33, Etapa A) en THF (1.5 ml) en una atmósfera de argón y enfriada a -78 ºC se añadió gota a gota

diisopropilamida de litio (0.230 ml, 0.461 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 ºC después se añadió 4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbaldehído (113 mg, 0.461 mmol) (Preparación N.º 73) en una solución en THF (1.5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 5-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (156 mg, 69 %). CL/EM (Método i) : T_r = 2.76 min; EM *m/z*: 492 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=10.7, 0.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

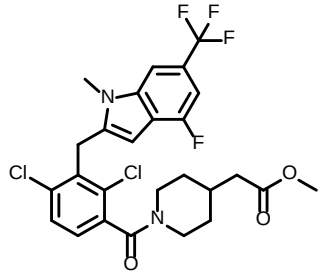
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (43 mg, 100 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-

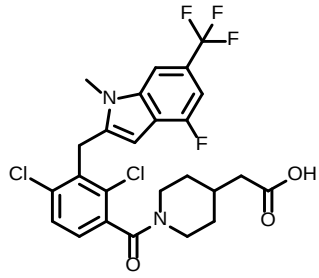
fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (50 mg, 0.1 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.43 min; EM *m/z*: 420 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.50 (ancho, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=10.4, 0.7 Hz, 1H), 5.69 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (48 mg, 60 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (60 mg, 0.14 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (41 mg, 0.21 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.58 min; EM *m/z*: 559 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.83 (s, 1H), 7.66 y 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.45 y 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 5.72 y 5.68 (s, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.59 y 3.56 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

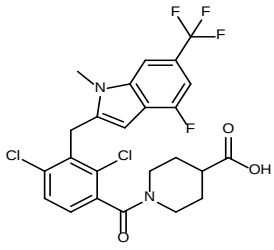
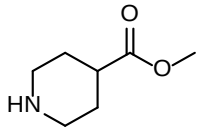
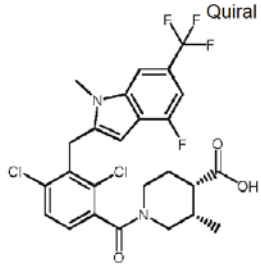
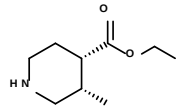
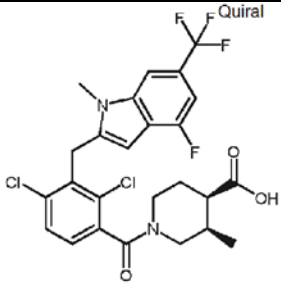
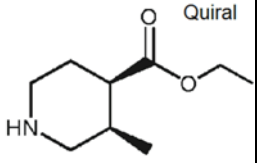
Etapa 4: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



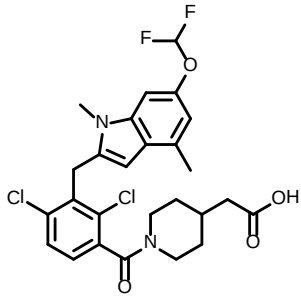
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (40 mg, 86 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (46 mg, 0.08 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.83 min; EM *m/z*: 545 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ = 12.14 (ancho, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 y 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.45 y 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 5.72 y 5.68 (s, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.97 y 3.96 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Tabla FE. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((4-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (ejemplo FE, Etapa 2) usando el mismo procedimiento con las aminas adecuadas como se describe en el ejemplo FE, Etapas 3 y 4.

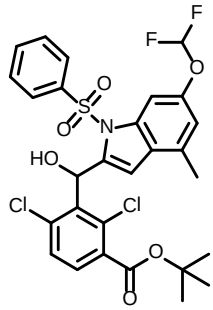
Ejemplo	**Producto**	**Amina**	**Éster intermedio**	**Ácido final**

n.º			T_r min	*m/z* IEN+ $(M+H)^+$	T_r min	*m/z* IEN+ $(M+H)^+$
FE-2			2.60 (Método i)	545	1.81 (método g)	531
FE-3		 Preparación 83	2.76 (método i)	573	1.84 (método g)	545
FE-4		 Preparación 84	2.76 (método i)	573	1.84 (método g)	545

Ejemplo FF: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

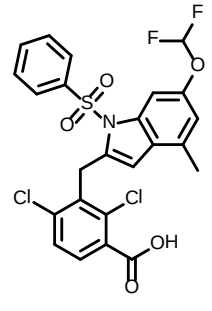


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo



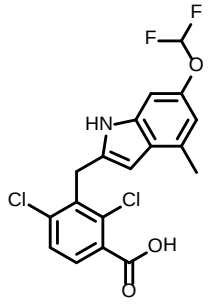
Usando un procedimiento similar al Ejemplo CJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (807 mg, 36 %) a partir de 6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (1.2 g, 3.6 mmol) (Preparación N.º ZZ-24) y 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (1 g, 3.97 mmol) (Preparación N.º 33, etapa B). CL/EM (Método i) : T_r = 2.77 min; EM *m/z*: 670 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.88 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (m, 5H), 7.23 (t, *J*=73 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



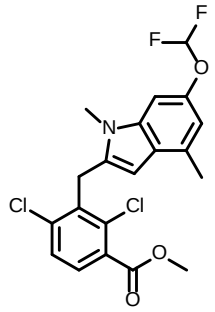
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (666 mg, 100 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (655 mg, 1 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.92 min; EM *m/z*: 540 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.6 (ancho, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.66 (m, 3H), 7.24 (t, *J*=74.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



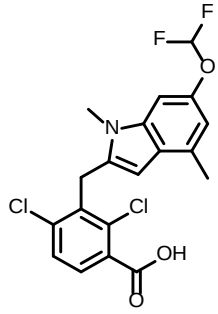
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (456 mg, 100 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (616 mg, 1.1 mmol). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL/EM (Método j) : T_r = 1.53 min; EM *m/z*: 400 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 11.05 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.99 (t, *J*=75.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (350 mg, 72 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-4-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (456 mg, 1.1 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.10 min; EM *m/z*: 428 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.78 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

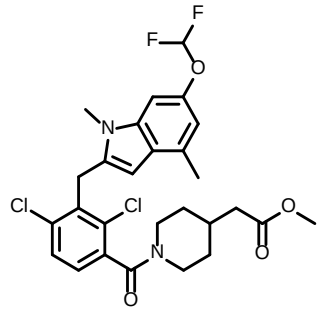
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (319 mg, 94 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-

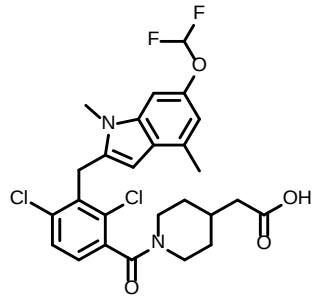
(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (349 mg, 0.8 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.62 min; EM *m/z*: 414 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Etapa 6: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (123 mg, 92 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (100 mg, 0.24 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (51.4 mg, 0.26 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.89 min; EM *m/z*: 553 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.65 (m, 1H), 7.74 y 7.36 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.54 y 5.51 (s, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.59 y 3.56 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.27 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

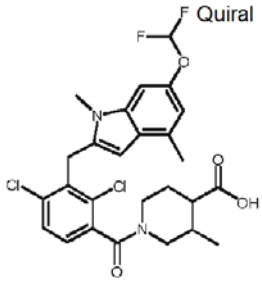
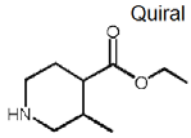
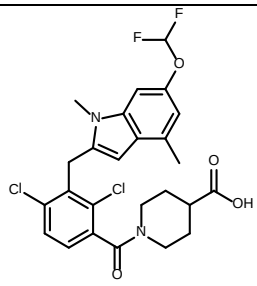
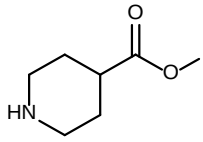
Etapa 7: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



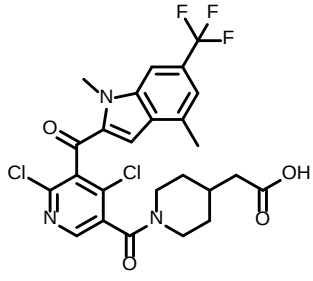
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (98 mg, 83 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (120 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.72 min; EM *m/z*: 539 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.07 (ancho, 1H), 7.65 y 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.42 y 7.72 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.54 y 5.51 (s, 1H), 4.43 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.29 y 2.28 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Tabla FF. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-(difluorometoxi)-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (ejemplo FF, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con las aminas adecuadas como se describe en el ejemplo FF, Etapas 6 y 7.

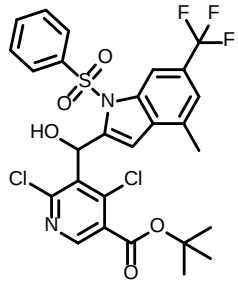
Ejemplo	**Producto**	**Amina**	**Éster intermedio**	**Ácido final**

n.º			T_r min	*m/z* IEN+ $(M+H)^+$	T_r min	*m/z* IEN+ $(M+H)^+$
FF-1		 Preparación 84	2.64 (Método i)	567	1.7 (método g)	539
FF-2			2.48 (método i)	539	1.66 (método g)	525

Ejemplo FG: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

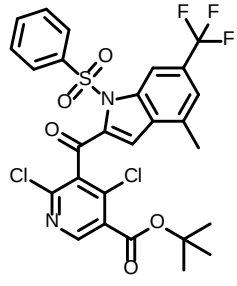


Etapa 1: 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo (5.45 g, 55 %) se preparó a partir de *N*-(2-yodo-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)bencenosulfonamida (7.06 g, 16 mmol) (Preparación N.º 16) y 4,6-dicloro-5-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)nicotinato de *terc*-butilo (5.8 g, 19.2 mmol) (Preparación 60). CL/EM (Método i) : T_r = 2.77 min; EM *m/z*: 615 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.63 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

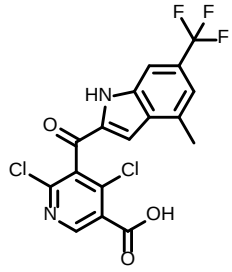
Etapa 2: 4,6-dicloro-5-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotinato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo AD, Etapa 2, se preparó 4,6-dicloro-5-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotinato de *terc*-butilo (3.84 g, 71 %) a partir de 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-

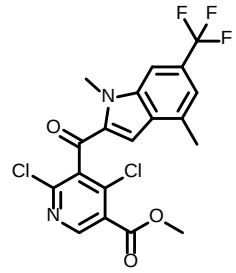
indol-2-il)metil)nicotinato de *terc*-butilo (5.4 g, 8.77 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.91 min; EM *m/z*: 613 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.97 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.12 (m, 3H), 7.80 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotínico



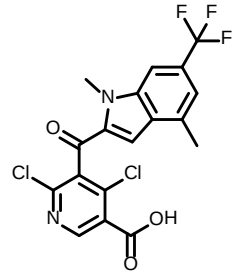
A una solución de 4,6-dicloro-5-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotinato de *terc*-butilo (3.74 g, 6.1 mmol) en THF (75 ml) se añadió hidróxido sódico (30.5 ml, 30.5 mmol) y la mezcla se agitó 20 horas a temperatura ambiente y 6 horas a 50 ºC. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente y después se añadió HCl 1 M. El precipitado formado se filtró para dar ácido 4,6-dicloro-5-(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotínico (3.25 g, 59 %). Se usa en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) : T_r = 201 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$

Etapa 4: 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotinato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotinato de metilo (850 mg, 24 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-(4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotínico (3.25 g, 7.79 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.06 min; EM *m/z*: 445 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 9.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

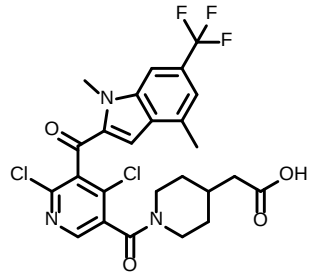
Etapa 5: ácido 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotínico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotínico (780 mg, 95 %) a partir de 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotinato de metilo (0.85 g, 1.9 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.20 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 14.22 (ancho, 1H), 9.00 (s,

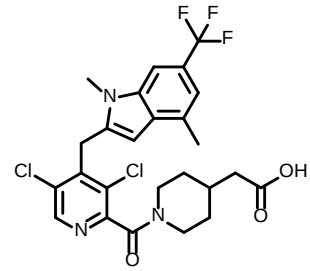
1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

Etapa 6: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético

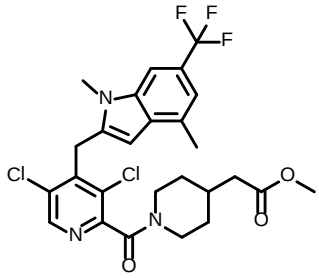


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, seguido de Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético (59 mg, 46 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indolo-2-carbonil)nicotínico (100 mg, 0.23 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.81 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.66 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 0.18 (m, 2H).

Ejemplo FH: ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético

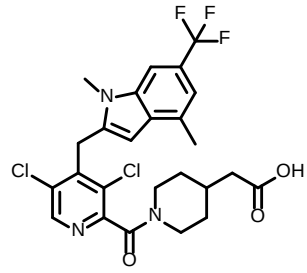


Etapa 1: 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



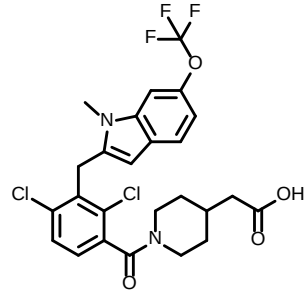
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (89 mg, 74 %) a partir de ácido 3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolínico (90 mg, 0.21 mmol) (ejemplo BE, Etapa 5). CL/EM (Método j) : T_r = 1.85 min; EM *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético

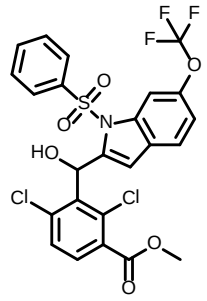


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético 60 mg, 70 %) a partir de 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo ácido (85 mg, 0.15 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.76 min; EM *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.10 (ancho, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Ejemplo FI: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

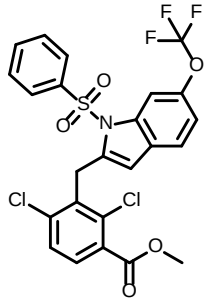


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (2.32 g, 80 %) a partir de *N*-(2-yodo-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida (2.2 g, 4.96 mmol) (Preparación 75) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (1.54 g, 5.96 mmol) (Preparación N.º 1). CL/EM (Método i) : T_r = 2.39 min; EM *m/z*: 632 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.93 (m, 3H), 7.68 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 3.87 (s, 3H).

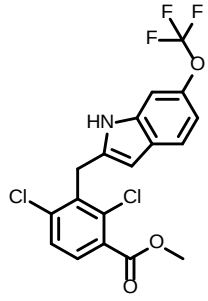
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (2.25 g, 98 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-

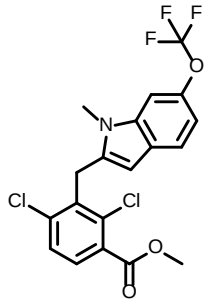
il)metil)benzoato de metilo (2.3 g, 4 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.68 min; EM *m/z*: 558 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.04 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.57 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 4.61 (m 2H), 3.87 (s, 3H).

Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



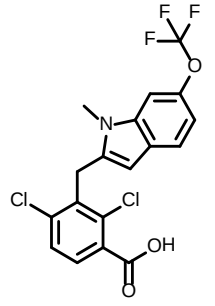
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.4 g, 60 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (2.6 g, 4.6 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.38 min; EM *m/z*: 418 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.30 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.1 g, 54 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.35 g, 3.23 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.79 min; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

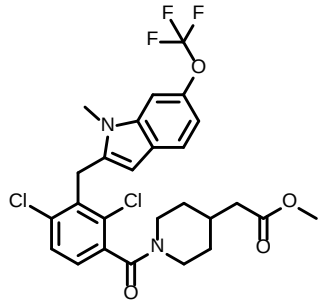
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (990 mg, 100 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1 g, 3.3 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.47 min; EM *m/z*: 418 $[M+H]^+$; ^1H

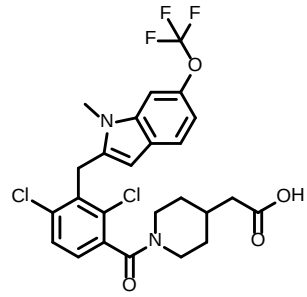
RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 13.64 (ancho, 1H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

Etapa 6: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (180 mg, 88 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (150 mg, 0.36 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (83 mg, 0.43 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.64 min; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.64 y 7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (m, 1.5H), 7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 6.94 (m, 1H), 5.63 y 6.60 (s, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59 y 3.56 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

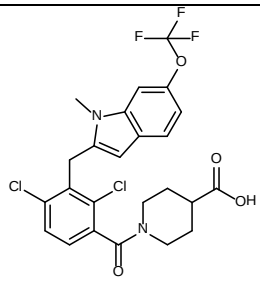
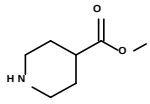
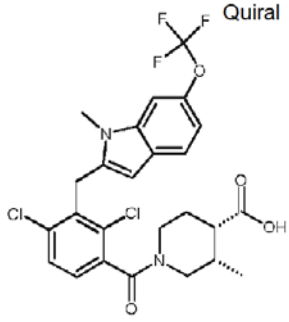
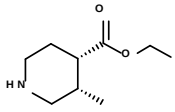
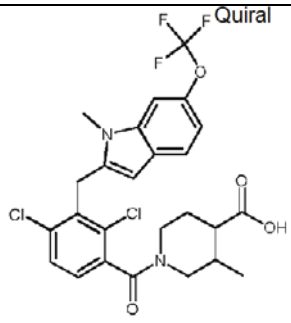
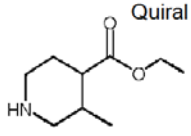
Etapa 7: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



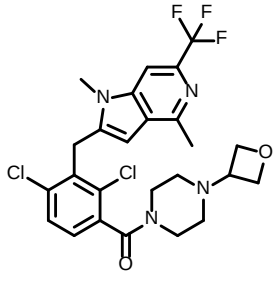
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (150 mg, 88 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (170 mg, 0.30 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.83 min; EM *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.64 y 7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (m, 1.5H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 0.5H), 6.4 (m, 1H), 5.63 y 5.61 (s, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

Tabla FI. Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (ejemplo FI, Etapa 5) usando el mismo procedimiento con las aminas adecuadas como se describe en el ejemplo FI, Etapas 6 y 7.

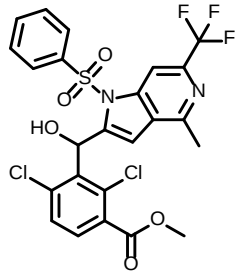
Ejemplo n.º	**Producto**	**Amina**	**Éster intermedio**		**Ácido final**	
			T_r min	***m/z* IEN+**	**T_r min**	***m/z* IEN+**

				(M+H)$^+$		**(M+H)$^+$**
FI-1			2.60 (Método i)	543	1.81 (método g)	529
FI-2	 Quiral	 Preparación 83	2.76 (Método i)	571	1.84 (método g)	543
FI-3	 Quiral	 Quiral Preparación 84	2.75 (Método i)	571	1.80 (método g)	543

Ejemplo FJ: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona

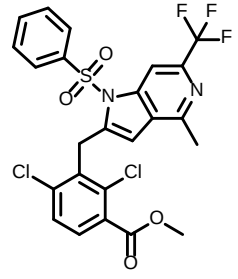


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



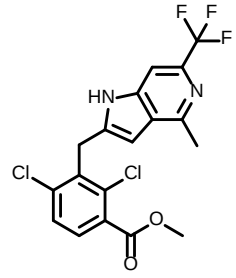
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (1.16 g, 60 %) a partir de *N*-(3-yodo-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)bencenosulfonamida (1.5 g, 3.4 mmol) (preparación n.º 39) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (1.0 g, 4 mmol) (preparación n.º 1). CL/EM (Método i) : T_r = 2.46 min; EM *m/z*: 573 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.17 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.62 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



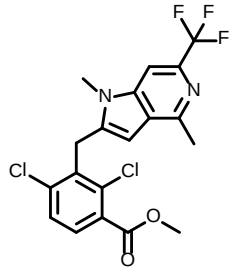
Usando un procedimiento similar al Ejemplo Z, Etapa 2, se preparó 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (644 mg, 58 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (946 mg, 1.6 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.79 min; EM *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.32 (s, 1H), 8.05 (m 2H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



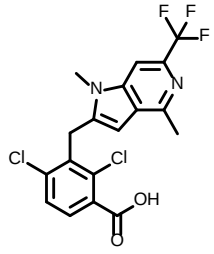
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (471 mg, 98 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (644 mg, 1.15 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.30 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 11.95 (ancho, 1H), 7.77 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (500 mg, 100 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (468 mg, 1.12 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.42 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

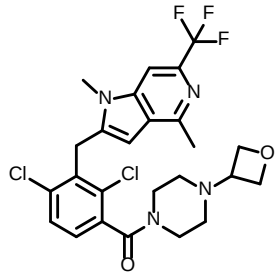
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoico (350 mg, 75 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-

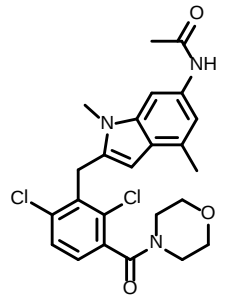
il)metil)benzoato de metilo (484 mg, 1.12 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.03 min; EM *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

Etapa 6: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona

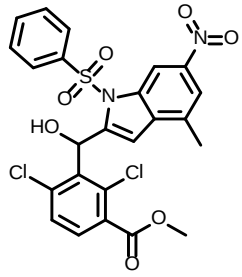


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metanona (64 mg, 59 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)benzoico (80 mg, 0.19 mmol) y 1-(oxetan-3-il)piperazina (41 mg, 0.29 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.39 min; EM *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.48 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.23 (m, 2H).

Ejemplo FK: *N*-(2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-il)acetamida

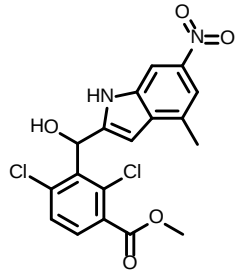


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



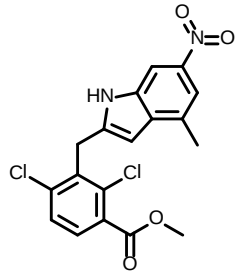
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (559 mg, 63 %) a partir de *N*-(2-bromo-3-metil-5-nitrofenil)bencenosulfonamida (600 mg, 1.6 mmol) (Preparación 76) y 2,4-dicloro-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de metilo (544 mg, 2.1 mmol) (Preparación N.º 1). CL/EM (Método i) : T_r = 2.49 min; EM *m/z*: 531 $[M+H]^+$ - H_2O; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.71 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (506 mg, 61 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (1.1 g, 2.0 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.26 min; EM *m/z*: 409 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.88 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

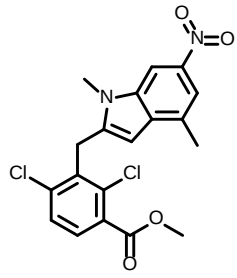
Etapa 3: 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (130 mg, 27 %) a partir de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (493 mg, 1.2 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.52 min; EM *m/z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.84 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=8.8

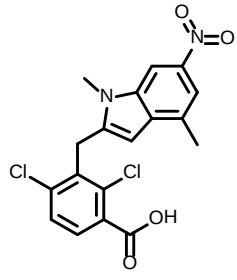
Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (161 mg, 100 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (152 mg, 0.4 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.59 min; EM *m/z*: 407 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.35 (s, 1H), 7.81(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

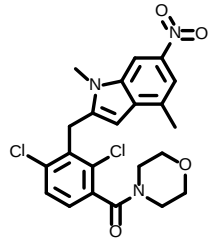
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-

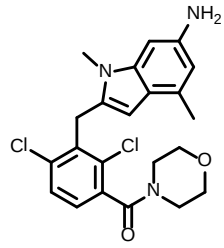
il)metil)benzoico (145 mg, 93 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (161 mg, 0.39 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.24 min; EM *m/z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.68 (br., 1H), 8.35 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.71(m, 1H), 7.68 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Etapa 6: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona



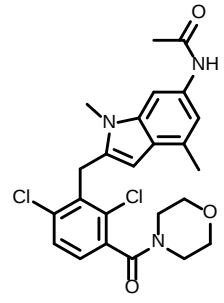
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (217 mg, 100 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (145 mg, 0.36 mmol) y morfolina (38.6 mg, 0.44 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.27 min; EM *m/z*: 462 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.35 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.47 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (s, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Etapa 7: (3-((6-amino-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona



Usando un procedimiento similar a la Preparación N.º 18, Etapa C, se preparó (3-((6-amino-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (91 mg, 45 %) a partir de (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)fenil)(morfolino)metanona (217 mg, 0.5 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 1.51 min; EM *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

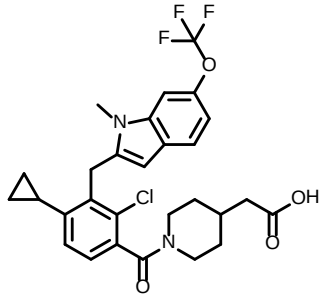
Etapa 8: *N*-(2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-il)acetamida



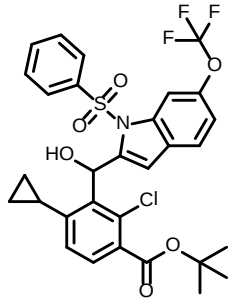
A una solución de (3-((6-amino-1,4-dimetil-1*H*-indol-2-il)metil)-2,4-diclorofenil)(morfolino)metanona (91 mg, 0.21 mmol) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de acetilo (0.016 ml, 0.232 mmol) y trietilamina (0.053 ml, 0.379 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla

se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 10 % de DCM en EtOAc) para dar *N*-(2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indol-6-il)acetamida (57 mg, 54 %). CL/EM (Método g) : T_r = 1.34 min; EM *m/z*: 474 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500Mhz): δ 9.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.41 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Ejemplo FL: ácido 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

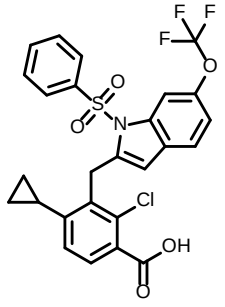


Etapa 1: 2-cloro-4-ciclopropil-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 1, se preparó 2-cloro-4-ciclopropil-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (786 mg, 38 %) a partir de *N*-(2-yodo-5-(trifluorometoxi)fenil)bencenosulfonamida (1.26 g, 2.8 mmol) (Preparación 75) y 2-cloro-4-ciclopropil-3-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)benzoato de *terc*-butilo (1.05 g, 3.42 mmol) (Preparación 58). CL/EM (Método j) : T_r = 2.65 min; EM *m/z*: 680 $[M-H]^-$ +CH_3COOH; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.04 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.48 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.96 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.60 ppm (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.80 (m, 4H).

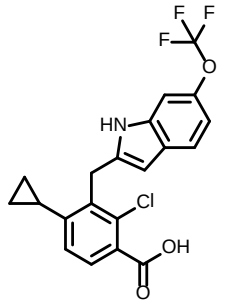
Etapa 2: ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (223 mg, 81 %) a partir de 2-cloro-4-ciclopropil-3-(hidroxi(1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (250 mg, 0.4 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.17 min; EM *m/z*: 548 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN

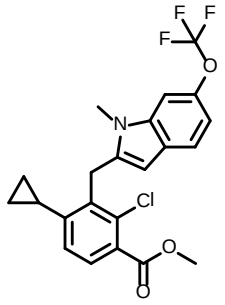
(DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.29 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.58 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 1.69 (m, 1H), 0.68 (m, 4H).

Etapa 3: ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



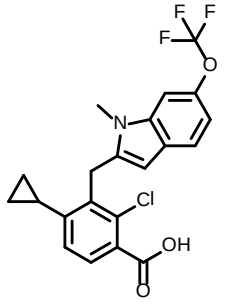
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (164 mg, 100 %) a partir de ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (220 mg, 0.4 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.77 min; EM *m/z*: 410 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 11.29 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.69 (m, 2H).

Etapa 4: 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (100 mg, 57 %) a partir de ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (131 mg, 0.32 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.37 min; EM *m/z*: 438 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

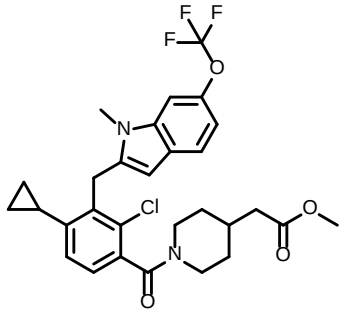
Etapa 5: ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (77 mg, 81 %) a partir de 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato

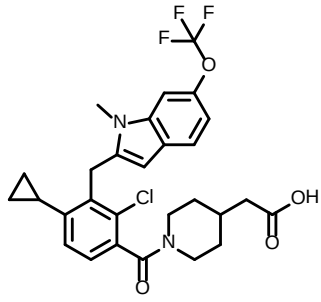
de metilo (98 mg, 0.22 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.90 min; EM *m/z*: 424 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.34 (ancho, 1H), 7.58 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.69 (m, 2H).

Etapa 6: 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



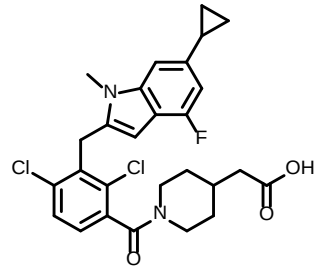
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (80 mg, 80 %) a partir de ácido 2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (75 mg, 0.18 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (38 mg, 0.19 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.15 min; EM *m/z*: 563 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.51 (s, 1H), 7.43 y 7.42 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.59 y 5.56 (s, 1H), 4.46 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.59 y 3.56 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 174 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.67 (m, 2H).

Etapa 7: ácido 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

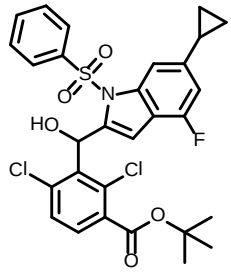


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (66 mg, 84 %) a partir de 2-(1-(2-cloro-4-ciclopropil-3-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (80 mg, 0.14 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.83 min; EM *m/z*: 549 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.21 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 y 7.42 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.25 y 7.18 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.59 y 5.57 (s, 1H), 4.46 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.67 (m, 2H).

Ejemplo FM: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

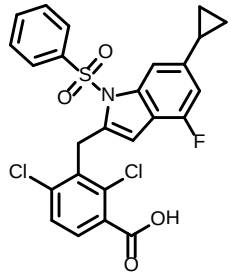


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo CJ, Etapa 1, se preparó 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (180 mg, 71 %) a partir de 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (135 mg, 0.43 mmol) (Preparación 77) y 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (177 mg, 0.64 mmol) (Preparación N.º 33, etapa B). CL/EM (Método j) : T_r = 2.48 min; EM *m/z*: 572 $[M+H]^+$ -H_2O; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.89 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.56 (m, 5H), 6.99 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.01 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).

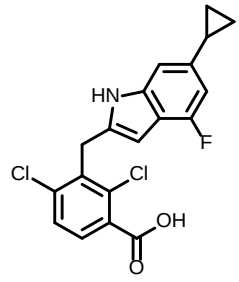
Etapa 2: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-

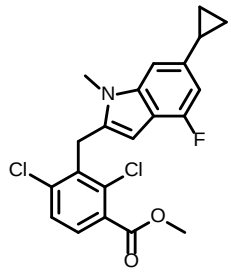
1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (700 mg, 100 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzoato de *terc*-butilo (920 mg, 1.2 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.09 min; EM *m/z*: 516 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 13.64 (ancho, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.68 (m, 4H), 6.78 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.73 (m, 2H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



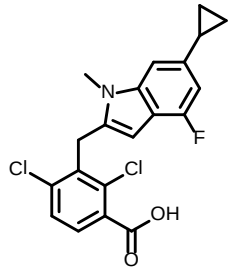
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (620 mg, 69 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (697 mg, 1.3 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.59 min; EM *m/z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 13.60 (ancho, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo (219 mg, 33 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (618 mg, 1.6 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.26 min; EM *m/z*: 406 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.78 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

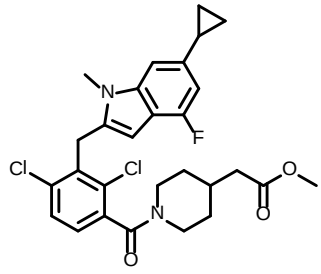
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (145 mg, 57 %) a partir de 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoato de metilo

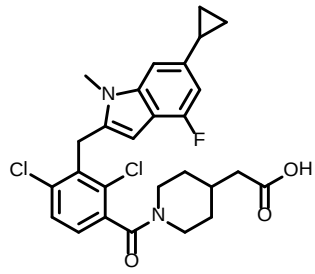
(263 mg, 0.64 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.78 min; EM *m/z*: 392 $[M+H]^+$

Etapa 6: 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



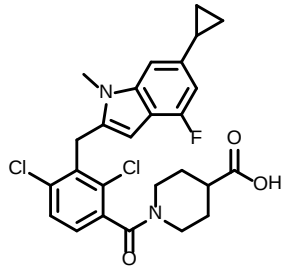
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (81 mg, 84 %) se preparó a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (71 mg, 0.18 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (70 mg, 0.36 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.63 min; EM *m/z*: 531 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.64 y 7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.42 y 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.41 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.59 y 3.56 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).

Etapa 7: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético

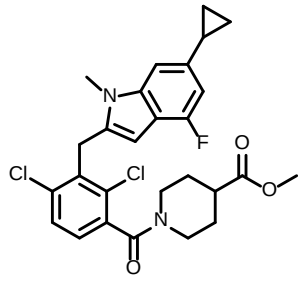


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético (41 mg, 53 %) a partir de 2-(1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (79 mg, 0.15 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.83 min; EM *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ = 12.10 (s, 1H), 7.64 y 7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.42 y 7.35 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).

Ejemplo FN: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

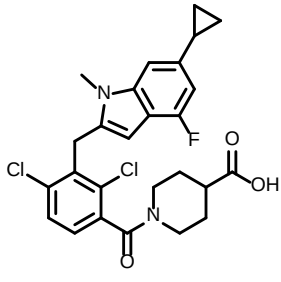


Etapa 1: 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (74 mg, 80 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoico (70 mg, 0.18 mmol) (ejemplo FM, Etapa 5) y clorhidrato de piperidin-4-carboxilato de metilo (64 mg, 0.36 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.98 min; EM *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.45 y 7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.81 (m, 3H), 3.62 y 3.59 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

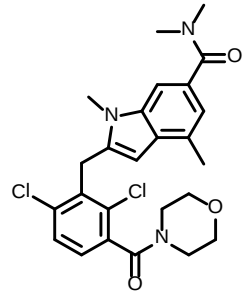
Etapa 2: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico



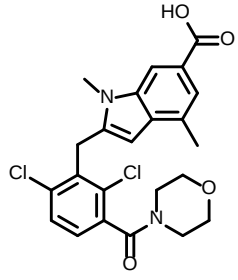
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-

indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico (34 mg, 48 %) a partir de 1-(2,4-dicloro-3-((6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (72 mg, 0.13 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.81 min; EM *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 12.33 (ancho, 1H), 7.64 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.44 y 7.38 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

Ejemplo FO: 2-[[2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil]metil]-N,N,1,4-tetrametil-indolo-6-carboxamida



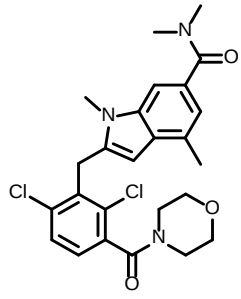
Etapa 1: ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carboxílico



A una suspensión de 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carbonitrilo (Ejemplo AA-35) en un etilenglicol (600 µl, 10.76 mmol) se añadió una solución 3 M

de hidróxido potásico (400 µl, 1.20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1.5 horas a 130 ºC en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó dos veces con DCM. La capa acuosa se acidificó con una solución 1 M de HCl, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se aisló ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carboxílico (16 mg, 53.4 %) en forma de un polvo de color blanco roto. CL/EM (Método i) : T_r = 1.90 min; EM *m/z*: 461 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300Mhz): δ 12.47 (ancho, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.33 (m, 3H).

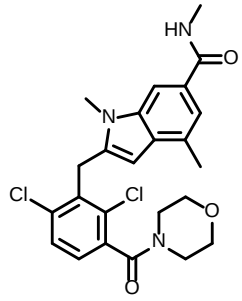
Etapa 2: 2-[[2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil]metil]-N,N,1,4-tetrametil-indolo-6-carboxamida



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-[[2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil]metil]-N,N,1,4-tetrametil-indolo-6-carboxamida (29 mg, 55 %) a partir de ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carboxílico (50 mg, 0.11 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.42 min; EM *m/z*: 488 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ = 7.68 (d,

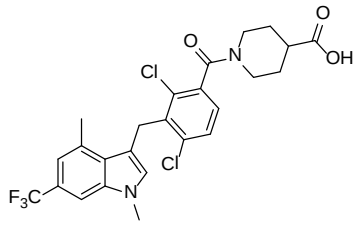
J=8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

Ejemplo FP: 2-[[2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil]metil]-N,1,4-trimetil-indolo-6-carboxamida

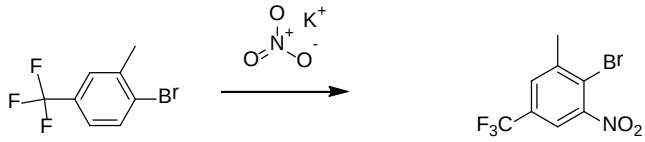


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A1, se preparó 2-[[2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil]metil]-N,1,4-trimetil-indolo-6-carboxamida (35 mg, 68 %) a partir de ácido 2-(2,6-dicloro-3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1,4-dimetil-1*H*-indolo-6-carboxílico (50 mg, 0.11 mmol) (ejemplo FO, Etapa 1) y metilamina (0.217 µl, 0.43 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.32 min; EM *m/z*: 474 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400Mhz): δ 8.26 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.80 (d, *J*=4.4 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H).

Ejemplo FQ: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

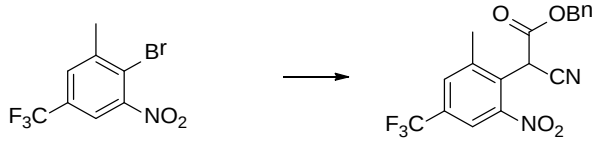


Etapa 1: 2-bromo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno



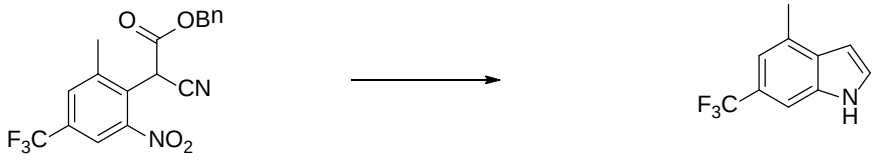
Una solución bifásica de color amarillo de 1-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)benceno (40.65 g, 170 mmol) (Combi-blocks) y H_2SO_4 (203 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió en porciones nitrato potásico (20.63 g, 204 mmol), manteniendo la temperatura <25 °C. El baño de hielo se retiró y la temperatura se mantuvo entre 20 y 25 °C. Después de 1.5 horas, la CL/EM mostró la reacción completa. La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (400 ml) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura <30 °C. La capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 100 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se retiró para producir 2-bromo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (45.1 g, 159 mmol, rendimiento del 93 %), usado sin purificación adicional. CL/EM (Método i) T_r = 1.73 min.; EM *m/z*: 282.13 & 283.95 $(M-H)^-$; La RMN 1H del material en bruto mostró una proporción 5:1 de isómeros.

Etapa 2: 2-ciano-2-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)acetato de bencilo



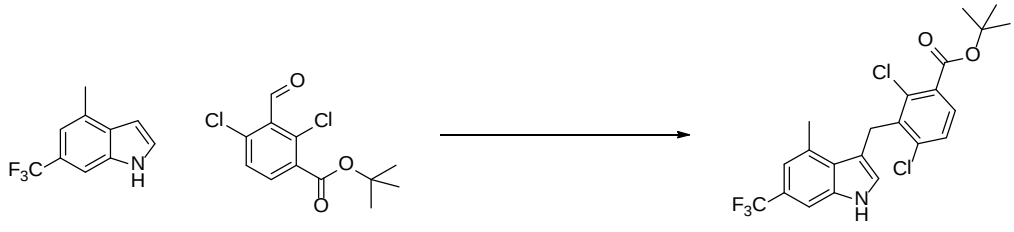
Una mezcla de 2-bromo-1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (86.6 g, 305 mmol), DMF (178 ml), cianoacetato de bencilo (46.7 ml, 305 mmol) y carbonato potásico (93 g, 671 mmol) se calentó a 80 °C. Después de 90 minutos, la solución se enfrió a <20 °C mediante la adición de agua/hielo (800 ml), seguido de HCl 2 N (534 ml, 1067 mmol) cuidadosamente <25 °C. El producto en bruto se repartió entre la fase acuosa ácida y EtOAc (4 x 150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se retiró *al vacío* para producir una goma oscura que se solidificó después de un periodo de reposo. El sólido se trituró con MTBE (100 ml) durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de heptano (200 ml). El sólido se recogió y se lavó con 1:2 de MTBE/heptanos (2 x 50 ml), finalmente Et_2O (2x20 ml) y se secó para producir un sólido polvoroso de color beige de 2-ciano-2-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)acetato de bencilo (71 g, 184 mmol, 60.3 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.73 min.; EM *m/z*: 377.31 $(M-H)^-$.

Etapa 3: 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol



Se añadieron 2-ciano-2-(2-metil-6-nitro-4-(trifluorometil)fenil)acetato de bencilo (63.5 g, 168 mmol), EtOH (490 ml), agua (49 ml), ácido acético (49 ml) a Pd al 5 %/C (JM#9 húmedo) (21.51 g, 101 mmol) en un hidrogenador Parr de 1.7 l y se agitó durante 23 horas a 70 psi y 50 ºC. La mezcla se enfrió a ta y se filtró, se concentró al vacío a 50 ºC, se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se combinaron el EtOAC original y los extractos, se lavaron con HCl 2 N (2 x 80 ml), seguido de $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (2 x 100 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 150 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se destiló para producir un líquido de color púrpura que se solidificó después de un periodo de reposo de 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol (38 g, 191 mmol, rendimiento del 100 %). Se usó sin purificación adicional. CL/EM (Método i) T_r = 1.58 min.; EM *m/z*: 198.23 $(M-H)^-$.

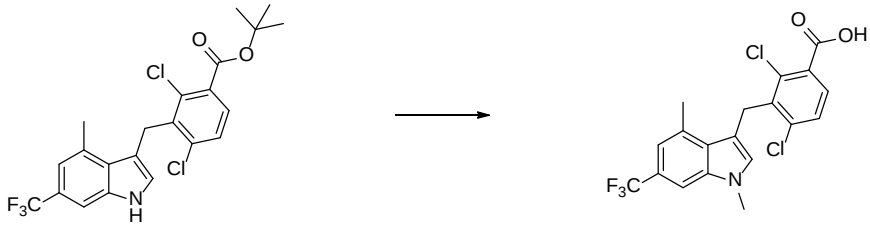
Etapa 4: 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoato de terc-butilo



Una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol (14.4 g, 72.3 mmol) en DCM (75 ml) se enfrió a <5 ºC y se añadieron 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de terc-butilo (21.88 g, 80 mmol) (Preparación N.º 33, Etapa B), trietilsilano (34.6 ml, 217 mmol) y 2,2,2-TFA (8.36 ml,

108 mmol), manteniendo la temperatura <5 ºC. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución agitada de MTBE (200 ml) y $NaHCO_3$ saturado (200 ml). Después de 30 minutos, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío para proporcionar 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoato de terc-butilo en forma de un aceite. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

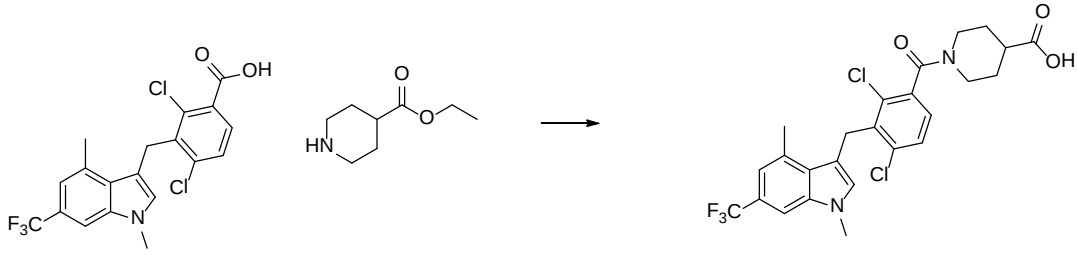
Etapa 5: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoico



A una solución del 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoato de terc-butilo en bruto (33 g, 72.0 mmol) en DMF (100 ml) se añadió yodometano (4.95 ml, 79 mmol), seguido de una solución de 2-metilpropan-2-olato sódico (7.61 g, 79 mmol) en DMF (50 ml) mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 25-30 ºC. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (200 ml) y NH_4Cl (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4) se filtró y se concentró al vacío. El éster en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (240 ml) y una solución 6 N de cloruro de hidrógeno (120 ml, 720 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC. Después de 48 horas, la mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente y se añadió MTBE (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se suspendió en ACN (100 ml), se calentó brevemente a 70 ºC, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos contenían producto y sales inorgánicas (no solubles en DMSO o MeOH). Los sólidos se disolvieron en EtOAc (200 ml) y se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. Los sólidos se suspendieron en ACN (100 ml) calentado a 70 ºC con agitación. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoico (20 g, 48.1 mmol, 66.7 %) en forma de un sólido de color castaño. CL/EM (Método i) T_r = 2.18 min.; EM *m/z*: 414 $(M-H)^-$.

Etapa 6: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

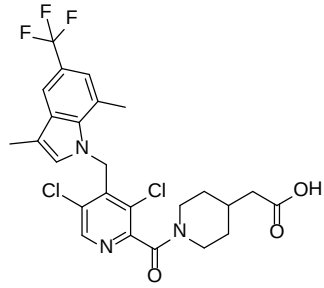


A una suspensión de ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoico (20 g, 48.1 mmol) en THF (200 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (20.10 g, 52.9 mmol) seguido de trietilamina (26.8 ml, 192 mmol). Después de 10 minutos,

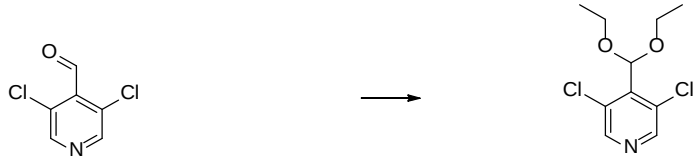
se añadió en una porción piperidin-4-carboxilato de etilo, ácido clorhídrico (10.24 g, 52.9 mmol). Después de 2 horas, la CL/EM mostró una reacción completa (solución casi homogénea de color amarillo). La mezcla se diluyó con MTBE (300 ml) y se lavó con HCl 1 N (50 ml x 3), NaOH 1 N (50 ml x 3), NH_4Cl saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío to un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en MTBE (200 ml) y se añadió carbono decolorante (15 g). Después de 30 minutos de agitación, la mezcla se filtró y se concentró al vacío a una espuma. A una solución del éster en 1,4-dioxano (200 ml) se añadió hidróxido sódico 2 N (96 ml, 192 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 ºC. Se añadió MeOH hasta que fue homogénea. Después de 1 hora, se completó la hidrólisis. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió MTBE (500 ml) y el pH se ajustó a 1 con HCl 5 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo. Los sólidos se suspendieron en ACN y se agitaron durante aproximadamente 18 horas. Después de 15 horas, los sólidos se recogieron por filtración aclarando con ACN (2 x 10 ml). Después de secar durante 30 minutos, los sólidos se transfirieron a un vial y se secaron en un horno de vacío a 55 ºC durante aproximadamente 18 horas para proporcionar ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico

(24.5 g, 46.5 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 2.52 min.; EM *m/z*: 525 $(M-H)^-$.

Ejemplo FR: ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético



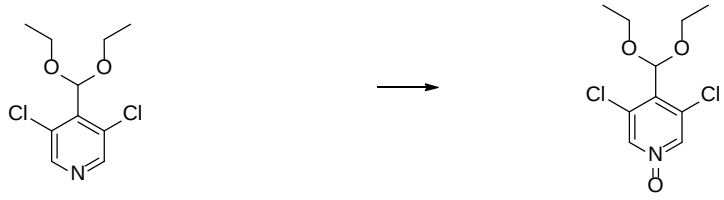
Etapa 1: 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina



A una solución de 3,5-dicloroisonicotinaldehído (50 g, 284 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió trietoximatano (47.3 ml, 284 mmol), seguido de ácido sulfúrico (1.514 ml, 28.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 ºC. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró parcialmente al vacío y los sólidos comenzaron a precipitar. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina (41 g, 164 mmol, 57.7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El filtrado se concentró parcialmente al vacío a aproximadamente 100 ml y se enfrió en un baño de hielo. Después de 30 minutos, se recogieron sólidos adicionales por filtración, se aclararon con EtOH enfriado

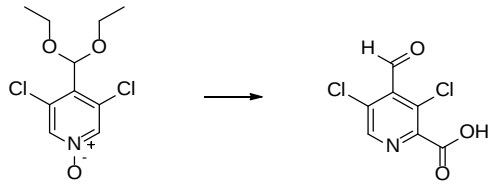
con hielo y se secaron al vacío para proporcionar 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina (20.2 g, 81 mmol, rendimiento del 28.4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Los dos cultivos se combinaron. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 8.60 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.73 (dq, J = 9.7, 7.1 Hz, 2H), 3.50 (dq, J = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

Etapa 2: 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina



A una solución de 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina (41 g, 164 mmol) en DCM (200 ml) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (44.1 g, 197 mmol). Después de 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (aproximadamente 300 ml) y se lavó con NaOH 2 N (2 x 300 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se suspendieron en heptano (aproximadamente 40 ml). Después de 30 minutos de agitación, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina (34.5 g, 130 mmol, 79 %) en forma de un sólido de color castaño. CL/EM (Método i) T_r = 1.70 min.; EM *m/z*: 266 $(M+H)^+$.

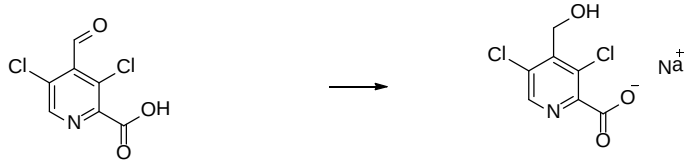
Etapa 3: 3,5-dicloro-4-(hidroximetil)picolinato



A una solución de 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)piridina (67 g, 252 mmol) en ACN (140 ml) se añadió trietilamina (70.2 ml, 504 mmol), seguido de trimetilsilanocarbonitrilo (101 ml, 755 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se equipó con un condensador de reflujo y un globo. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC. Después de 15 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con hidróxido sódico 2 N (629 ml, 1259 mmol) y dioxano (~60 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC. Después de 15 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (aproximadamente 600 ml) y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 1 con HCl concentrado. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Los sólidos se suspendieron en heptano (aproximadamente 100 ml) con agitación. Después de 2 horas, los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar ácido 3,5-dicloro-4-(dietoximetil)picolínico. El acetal se suspendió en HCl 6 N (500 ml) y 1,4-dioxano (aproximadamente 50 ml). Después de 2 horas, la CL/EM mostró el aldehído y que se habían formado sólidos significativos. Los sólidos se disolvieron en EtOAc (600 ml). La capa acuosa ácida se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Todos los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera,

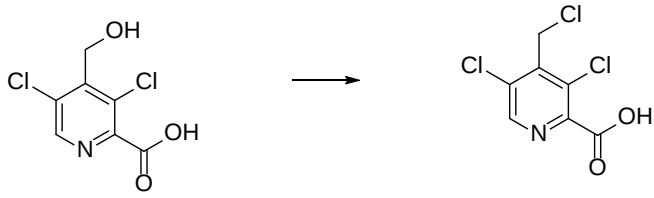
se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* usando intercambio de disolventes con heptanos durante la concentración. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para proporcionar ácido 3,5-dicloro-4-formilpicolínico (47 g, 214 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color castaño. CL/EM (Método i) T_r = 0.40 min.; EM *m/z*: 218 $(M-H)^-$.

Etapa 4: 3,5-dicloro-4-(hidroximetil)picolinato



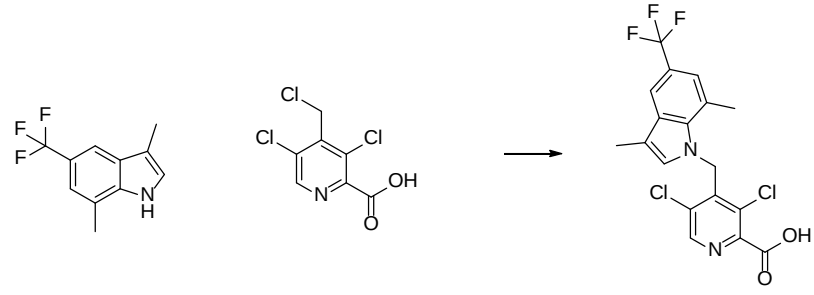
A una solución de ácido 3,5-dicloro-4-formilpicolínico (51.6 g, 235 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió cuidadosamente tetrahidroborato sódico (18.63 g, 493 mmol) para mantener una temperatura de en torno a 35 ºC durante la adición. Se formó brevemente un precipitado después de la adición. Después de 2 horas a temperatura ambiente se añadió lentamente MTBE (150 ml). Después de 30 minutos, los sólidos se recogieron por filtración aclarando con MTBE y se secaron al vacío a 50 ºC para obtener 3,5-dicloro-4-(hidroximetil)picolinato sódico en bruto (70 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO, d6): δ 8.30 (s, 1H); 4.64 (s, 2H).

Etapa 5: ácido 3,5-dicloro-4-(clorometil)picolínico



A una suspensión de ácido 3,5-dicloro-4-(hidroximetil)picolínico (70 g, 236 mmol) en DCM (150 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (69.0 ml, 946 mmol). Después de 15 horas, se añadió cuidadosamente agua (5 ml), después EtOAc (200 ml) para controlar un burbujeo vigoroso. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar un sólido de color blanquecino, ácido 3,5-dicloro-4-(clorometil)picolínico (50.7 g, 211 mmol, 89 %). CL/EM (Método i) T_r = 0.30 min.; EM *m/z*: 240 $(M-H)^-$.

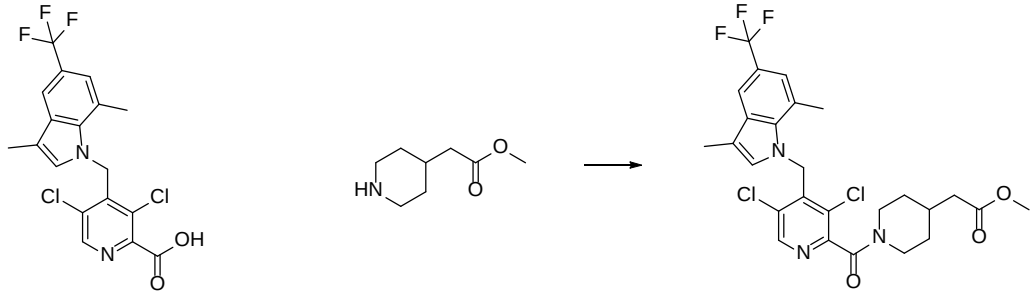
Etapa 6: ácido 3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolínico



A una solución de 3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol (38 g, 178 mmol) (Preparación N.º 43) en THF (400 ml) se añadió hidruro sódico (15.68 g, 392 mmol). Después de 15 minutos, se añadió ácido 3,5-dicloro-4-(clorometil)picolínico (42.9 g, 178 mmol) en DMF (100 ml). Después de 15 horas, la mezcla de reacción se había solidificado. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (600 ml) y agua (600 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 1 con HCl 5 N. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al

vacío. El producto se concentró en ACN varias veces, después se suspendió en ACN (200 ml) y se agitó durante una noche. Se recogieron sólidos, se aclararon con ACN (20 ml) y se secaron *al vacío* para proporcionar ácido 3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolínico (35.2 g, 84 mmol, rendimiento del 47.3 %) en forma de un sólido de color castaño. CL/EM (Método i) T_r = 1.20 min.; EM *m/z*: 417 $(M-H)^-$.

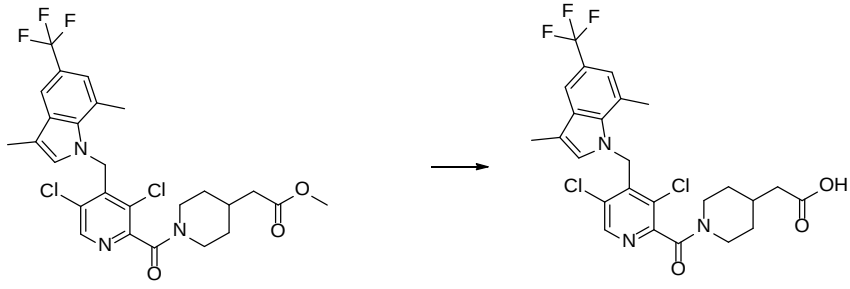
Etapa 7: 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



A una suspensión de ácido 3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolínico (30 g, 71.9 mmol) en EtOAc (200 ml), se añadió DMF (20 ml) 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo, ácido clorhídrico (15.32 g, 79 mmol) seguido de hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (30.1 g, 79 mmol). Se añadió lentamente trietilamina (35.1 ml, 252 mmol) manteniendo la temperatura a 20-25 ºC. Después de 30 minutos, se añadieron MTBE (100 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 1 N (100 ml x 3), Na_2CO_3 saturado (100 ml x 2), NH_4Cl saturado (100 ml) y salmuera (50 ml) y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se

purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM/MTBE (5-10 %) como eluyente en una columna de 330 g x 2 SiO_2 para proporcionar 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (35 g, 62.9 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL/EM (Método i) T_r = 2.00 min.; EM *m/z*: 556 $(M+H)^+$.

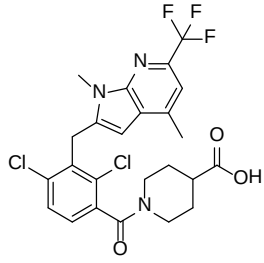
Etapa 8: ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético



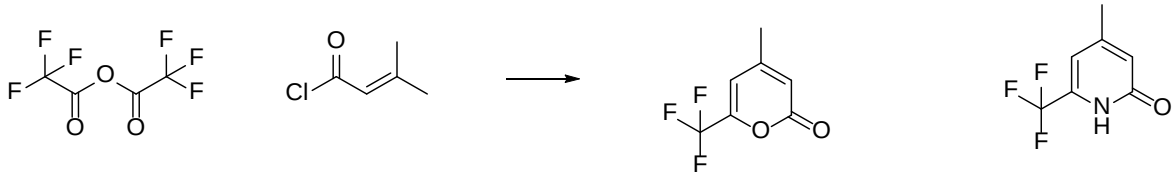
A una solución de 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (40 g, 71.9 mmol) en THF (300 ml) se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (71.9 ml, 144 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45-50 ºC y se añadió MeOH hasta que dio como resultado una mezcla de reacción homogénea. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró parcialmente *al vacío*, retirando aproximadamente 200 ml de disolvente. Se añadieron MTBE (300 ml) y HCl 2 N (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*,

intercambiando el disolvente con ACN. Después de tres ciclos de concentración, se añadió ACN (400 ml) y la suspensión resultante se calentó a 50 ºC. Después de 1 hora, la suspensión se enfrió lentamente a temperatura ambiente con agitación. Después de 15 horas, los sólidos se recogieron por filtración, se secaron en un horno de vacío a 55 ºC para proporcionar ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((3,7-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético (30.5 g, 56.2 mmol, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 1.68 min.; EM *m/z*: 540 $(M-H)^-$.

Ejemplo FS: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico



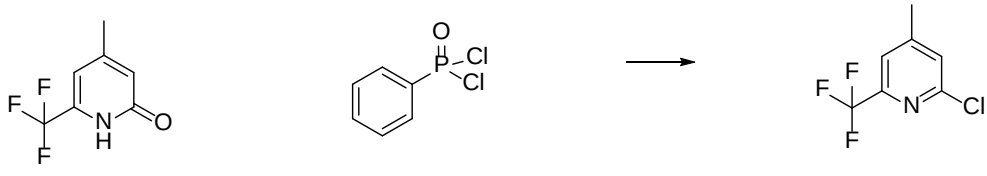
Etapa 1: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



Un matraz cargado con $CHCl_3$ (1.25 l) se enfrió a 0 ºC. Se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.141 l, 1012 mmol), seguido de cloruro de 3-metilbut-2-enoílo (0.094 l, 843 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (0.259 l, 1856 mmol), de manera que la

temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora y después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 l), $NaHCO_3$ saturado (1 l), agua/salmuera (1:1, 500 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético (1.25 l). Se añadió NH_4OAc (130 g, 1687 mmol). La preparación de la reacción se tapó con un globo y la mezcla se calentó a 115 ºC durante una noche. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 40 ºC y se concentró. El jarabe se vertió en agua (aproximadamente 2 l) con agitación. Después de 1 hora, los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (101 g, 570 mmol, 67.6 %) en forma de un sólido de color castaño. CL/EM (Método i) T_r = 1.59 min.; EM *m/z*: 178 $(M+H)^+$; 1H RMN (400 Mhz, Cloroformo-d) δ 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

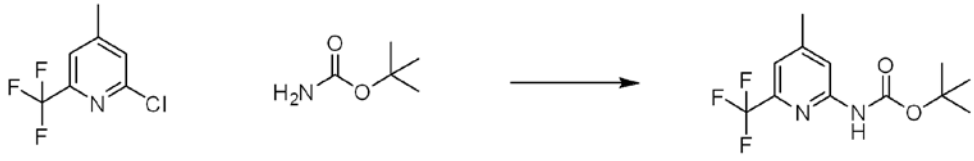
Etapa 2: 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina



En un matraz con forma de pera de 50 ml equipado con una cabeza de destilación de lecho corto se cargó con 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (20 g, 113 mmol). En el matraz se añadió dicloruro de fenilfosfónico (19.21 ml, 135 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 ºC. Después de 3 horas, la presión en

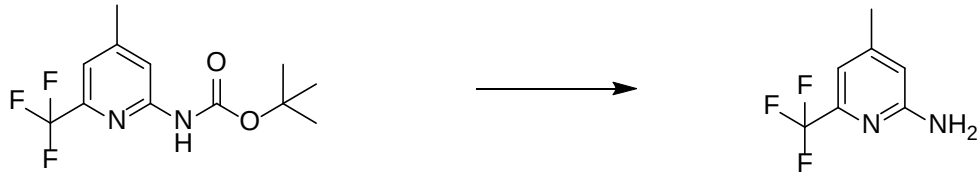
la mezcla de reacción se redujo lentamente a 100 mBar. La destilación comenzó a una temperatura de aproximadamente 120-130 ºC. Cuando la destilación había aminorado significativamente, la presión sobre la mezcla de reacción se redujo a 80 mBar y la temperatura del baño se elevó a 170 ºC. Después de 3 horas, la destilación había cesado, proporcionando 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (12 g, 61.4 mmol, rendimiento del 54.3 %). 1H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

Etapa 3: (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo



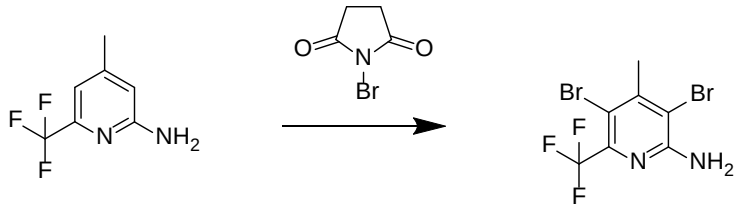
Un matraz cargado con 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)piridina (35.12 g, 180 mmol), carbamato de terc-butilo (42.1 g, 359 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4.11 g, 4.49 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (X-phos) (4.28 g, 8.98 mmol) y carbonato de cesio (205 g, 629 mmol) se evacuó y se cargó con N_2 (repetido 3 veces) antes de la adición de 1,4-dioxano desgasificado (350 ml). Después, la mezcla se calentó a 80 ºC durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite de color rojo oscuro. Se usó en bruto en la siguiente reacción.

Etapa 4: 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



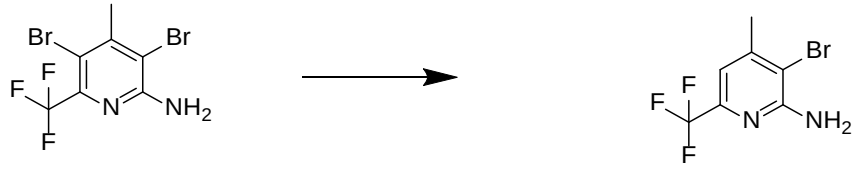
Una mezcla de (4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (49.6 g, 180 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano) (597 ml, 2388 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc y se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se extrajo con HCl 6 N (3 x 50 ml). La capa acuosa se lavó con DCM (4 x 100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 8 con la adición de Na_2CO_3. El sólido de color amarillo brillante se recogió por filtración, se lavó con agua. Después, el sólido se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a prácticamente sequedad. Los sólidos se trituraron con éter de petróleo. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó al aire para dar 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27.73 g, 157 mmol, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM (Método i) T_r = 2.55 min.; EM *m/z*: 177 $(M+H)^+$.

Etapa 5: 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Una mezcla de 4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (31.45 g, 179 mmol) y NBS (66.7 g, 375 mmol) en ACN (250 ml) se calentó a 70 ºC durante 2 horas. Se añadieron aproximadamente 500 ml de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire durante 5 minutos. El sólido se solubilizó en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a casi sequedad. Los sólidos se trituraron con heptano. El sólido se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56.99 g, 171 mmol, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL/EM (Método i) T_r = 2.55 min.; EM *m/z*: 333 $(M+H)^+$; 1H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 6.90 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

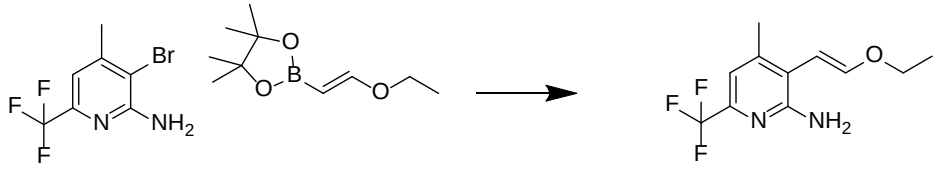
Etapa 6: 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



A una solución de color naranja claro de 3,5-dibromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (56.98 g, 171 mmol) en THF (570 ml) a -78 ºC se añadió gota a gota n-butillitio (2.5 M en hexano) (68.3 ml, 171 mmol). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 15 minutos. La agitación se continuó a -78 ºC durante 30 minutos más. Se añadió gota a gota una segunda porción de butillitio (2.5 M en hexano)

(20.48 ml, 51.2 mmol). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una tercera porción de butillitio (2.5 M en hexano) (13.65 ml, 34.1 mmol). La CL/EM después de 15 min mostró que la reacción estaba completa. El matraz de reacción se transfirió a un baño de hielo-agua. Se añadieron rápidamente 20 ml de agua y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH_4Cl saturado (300 ml) y EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a casi sequedad. Los sólidos se trituraron con heptano. El sólido se recogió por filtración, se lavó con hepano para dar 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (38.87 g, 145 mmol, 85 %), en forma de un sólido de color blanquecino. CL/EM (Método i) T_r = 2.29 min.; EM *m/z*: 255 $(M+H)^+$; 1H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 6.96 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

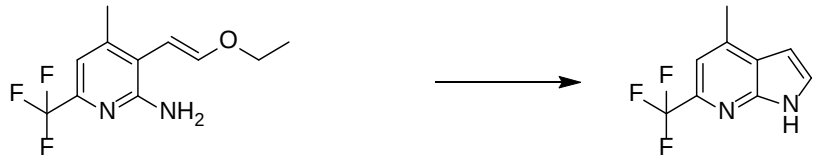
Etapa 7: (E)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Un matraz cargado con 3-bromo-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (38.26 g, 143 mmol), (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (56.5 g, 285 mmol), diacetoxipaladio (0.960 g, 4.28 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (XPhos) (4.28 g, 8.98 mmol) y carbonato de cesio (116 g, 356 mmol) se desgasificó con N_2 durante 15 minutos antes de la adición de 320

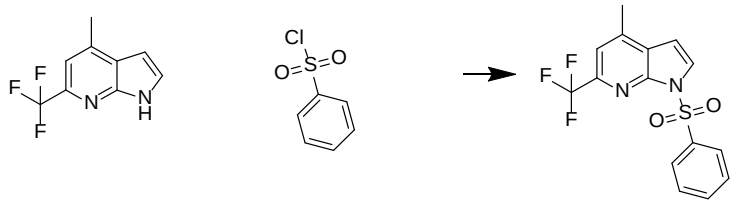
ml 1,4-dioxano desgasificado/H_2O (4:1). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Los sólidos se diluyeron con heptano, se filtraron, se lavaron con heptano para dar un sólido de color blanquecino (1.45 g) que se descartó. El filtrado se concentró de nuevo a sequedad para dar un aceite espeso de color negro, que se dejó a temperatura ambiente durante una noche. Se observó una formación significativa de sólidos. Los sólidos se diluyeron de nuevo con heptano, se sometieron a ultrasonidos y se filtraron, se lavaron con heptano para dar un sólido de color ligeramente pardo. 15.20 g, pureza del 95 % según CL/EM, RMN ^{1}H. El filtrado se concentró a sequedad para dar un aceite de color negro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-25 %/heptano durante 30 minutos; columna Redi-Sep, 330 g, 309 nm). Las fracciones se concentraron a casi sequedad. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de heptano y se secó para dar el segundo cultivo de producto en forma de un sólido de color amarillo claro. 12.69 g. Se combinaron dos cultivos para dar (E)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27.89 g, 113 mmol, 79 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.48 min.; EM *m/z*: 247 $(M+H)^+$.

Etapa 8: 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



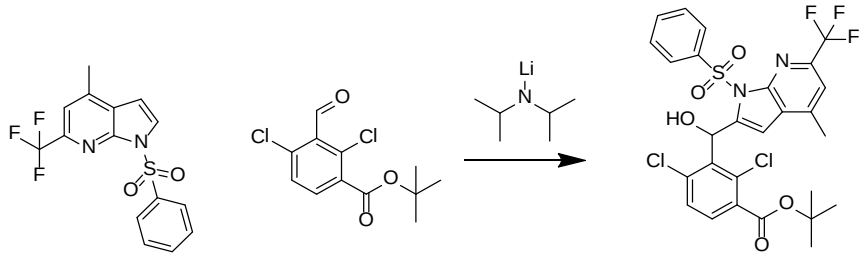
Una mezcla de (E)-3-(2-etoxivinil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (27.89 g, 113 mmol) y ácido acético (130 ml) se calentó a 100 ºC durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar el primer cultivo de producto. El filtrado se concentró a aproximadamente 50 ml. El sólido se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó para dar el segundo cultivo de producto. El filtrado todavía tenía un poco de producto en el. El sólido se suspendió en aproximadamente 250 ml de EtOAc, se calentó a reflujo para disolverlo, después se sometió a evaporación rotatoria para retirar la mayoría del disolvente. Se añadió heptano y la suspensión se filtró y se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Los tres cultivos de producto se combinaron para dar 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (19.77 g, 99 mmol, 88 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.30 min.; EM *m/z*: 201 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 12.13 - 11.98 (a, 1H), 7.67 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

Etapa 9: 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



A una suspensión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral) (4.35 g, 109 mmol) en DMF (40 ml) a 0 ºC se añadió una solución de 4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (19.77 g, 99 mmol) en una atmósfera de N_2. Después de la adición, el baño de hielo-agua se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se enfrió a 0 ºC. Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (13.27 ml, 104 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con la adición de 100 ml de una solución saturada de NH_4Cl, seguido de la adición de 350 ml de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en horno de vacío a 70 ºC durante el fin de semana para dar un sólido de color blanquecino. Los sólidos se disolvieron en EtOAc, se filtraron a través de 70 g de gel de sílice,y se lavaron con EtOAc. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Los sólidos se trituraron con EtOAc/heptano para dar 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (28.52 g, 84 mmol, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i): T_r = 1.84 min.; EM *m/z*: 341 $(M+H)^+$; 1H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 8.15 - 8.07 (m, 3H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

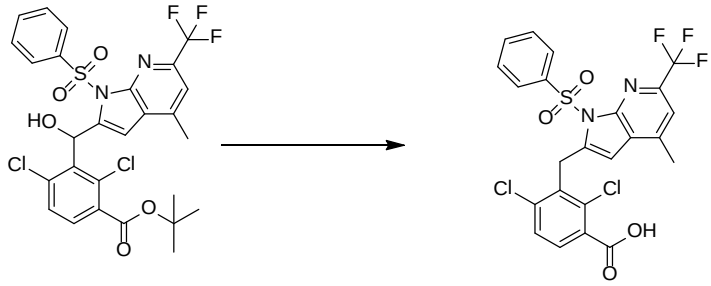
Etapa 10: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato de terc-butilo



Una solución incolora de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3 g, 8.82 mmol) en THF (45 ml) se enfrió a -78 ºC en una atmósfera de N_2. Se añadió gota a gota LDA (1.0 M en THF/hexano) (10.58 ml, 10.58 mmol) (temperatura interna < -70 ºC) (la solución se volvió de color naranja oscuro al final de la adición). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 0.5 h. Se añadió gota a gota una solución de 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de terc-butilo (2.91 g, 10.58 mmol) en THF (8 ml) (temperatura interna mantenida por debajo de -70 ºC) (la solución permaneció de color rojo naranja). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Los sólidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida (0-25 % de EtOAc/heptano durante 30 min y después se mantuvo a 25 % de EtOAc/heptano; columna Silicycle, 200 g, 278 nm) para dar 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato de terc-

butilo (4.59 g, 7.46 mmol, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 2.18 min.; EM *m/z*: 615 $(M+H)^+$.

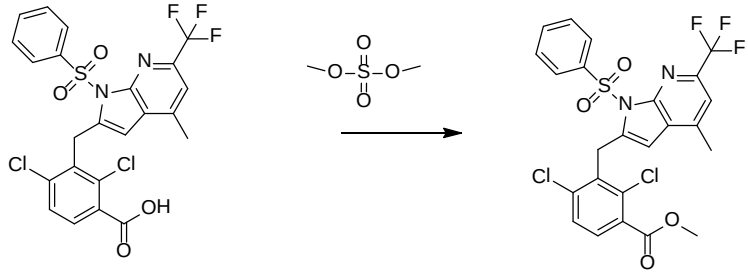
Etapa 11: ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoico



A una solución de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato de terc-butilo (2.0571 g, 3.34 mmol) en $CHCl_3$ (20 ml) se añadió $SOCl_2$ (2.440 ml, 33.4 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC durante una noche. Se añadió más cantidad de $SOCl_2$ (2.440 ml, 33.4 mmol), la mezcla se calentó a 60 ºC durante 24 horas más. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ saturado (100 ml). La capa orgánica se concentró a sequedad para dar una espuma de color blanco. La TLC (25 % de EtOAc/heptano) indicó un pico principal. El intermedio se disolvió en ácido acético (45 ml). Se añadió cinc (1.093 g, 16.71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y HCl 1 N (20 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para dar una

espuma de color blanco. A la espuma anterior se añadió DCM (12 ml), seguido de TFA (4 ml). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y NH_4Cl saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para dar una espuma de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

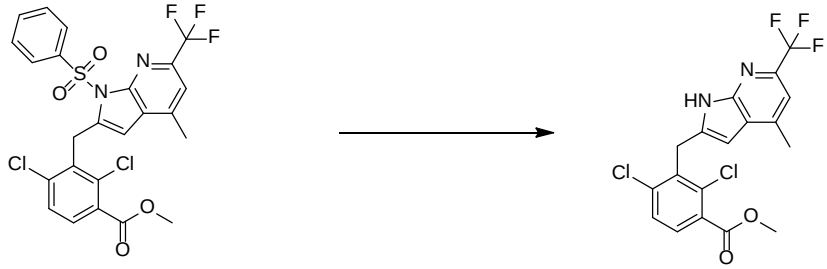
Etapa 12: 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato



A una solución de ácido 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoico (1.816 g, 3.34 mmol) en ACN (54 ml) se añadió carbonato de cesio (3.27 g, 10.03 mmol), seguido de sulfato de dimetilo (0.634 ml, 6.68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se calentó a 40 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc/heptano durante 30 min; columna Redi-Sep, 120 g, 254 nm). El pico principal se

concentró a sequedad para dar 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (1.15 g, 2.063 mmol, 61.8 %) en forma de una goma de color amarillo claro. CL/EM (Método i) T_r = 1.49 min.; EM *m/z*: 557 $(M+H)^+$.

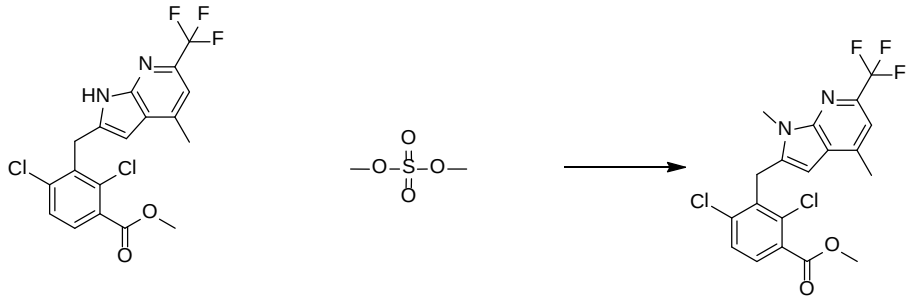
Etapa 13: 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato



Un matraz cargado con 2,4-dicloro-3-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (1.15 g, 2.063 mmol) se lavó abundantemente con N_2 durante 15 min. Se añadió THF (23 ml) para formar una solución de color amarillo. Se añadió TBAF (3.09 ml, 3.09 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-25 % de EtOAc/heptano durante 30 min; columna Redi-Sep, 80 g, 284 nm) para dar 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (662.7 mg, 1.588 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 2.01 min.; EM

m/z: 417 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

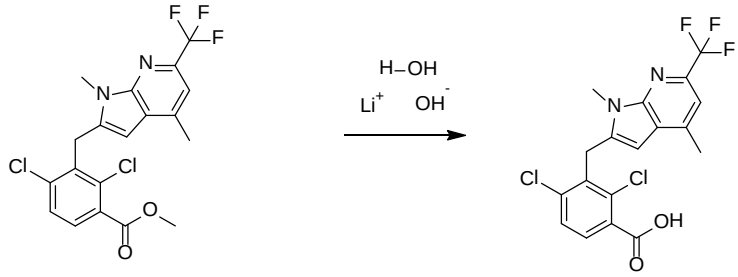
Etapa 14: 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 2,4-dicloro-3-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (662 mg, 1.587 mmol) en ACN (50 ml) se añadió carbonato de cesio (1551 mg, 4.76 mmol), seguido de sulfato de dimetilo (0.301 ml, 3.17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (se volvió una suspensión espesa después de aproximadamente 30 min de agitación). La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Los sólidos se trituraron con Et_2O/heptano. El sólido se recogió por filtración, se lavó con heptano, se secó para dar 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (632.8 mg, 1.467 mmol, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 2.19 min.; EM *m/z*: 431 $(M+H)^+$;

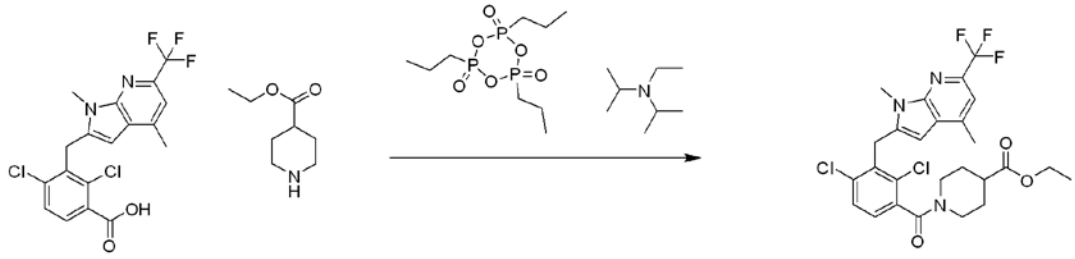
^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, ^{J} = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, ^{J} = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, ^{J} = 0.8 Hz, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (d, ^{J} = 0.7 Hz, 3H).

Etapa 15: ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoico



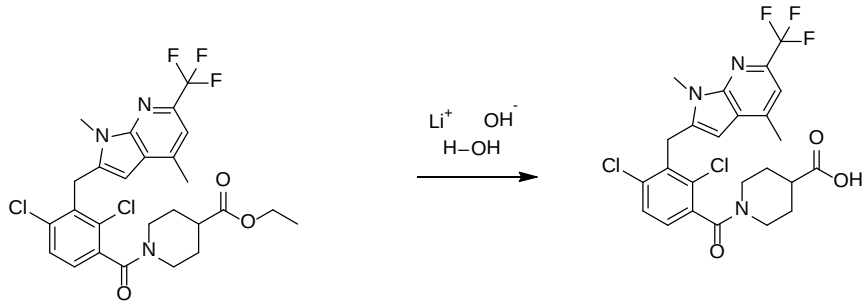
A una solución de color amarillo de 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoato de metilo (632.8 mg, 1.467 mmol) en THF (12 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (123 mg, 2.93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. La solución se diluyó con agua (10 ml) y el pH se ajustó a 2-3 con HCl 1 N. Se formó un precipitado parecido a un gel. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 60 ºC durante una noche para dar ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoico (389 mg, rendimiento del 64 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.42 min.; EM *m/z*: 417 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 13.63 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

Etapa 16: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona



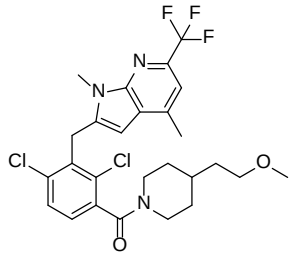
Se suspendió ácido 2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoico (120 mg, 0.288 mmol) en EtOAc (2.4 ml). A la suspensión se añadieron piperidin-4-carboxilato de etilo (66.5 µl, 0.431 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (95 µl, 0.546 mmol). La suspensión se enfrió a 0-5 ºC en un baño de hielo y se añadió gota a gota 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (308 µl, 0.518 mmol) (se volvió una solución casi transparente con la adición de T3P). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0-5 ºC. La mezcla se vertió en un embudo de decantación, se lavó con HCl 1 M (3 x 20 ml), NaOH 1 M (3 x 20 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró a través de una capa de gel de sílice, aclarando con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad para dar 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo (160 mg, 100 %) en forma de una espuma. CL/EM (Método i) T_r = 2.11 min.; EM m/z: 556 (M+H)+.

Etapa 17: ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico



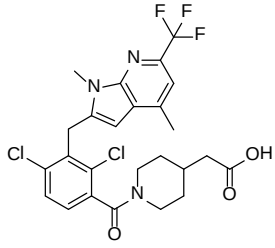
Una mezcla de 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo (160 mg, 0.288 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (12.07 mg, 0.288 mmol) en THF (3 ml) y agua (1.000 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Las capas se repartieron entre EtOAc (10 ml), ACN (2 ml) y HCl 1 N (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 5 ml) después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Los sólidos se trituraron con ACN. El sólido se recogió por filtración, se lavó con H_2O y se secó para dar ácido 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxílico (118.7 mg, 0.220 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 2.41 min.; EM m/z: 528 (M+H)+.

Ejemplo FT: (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona



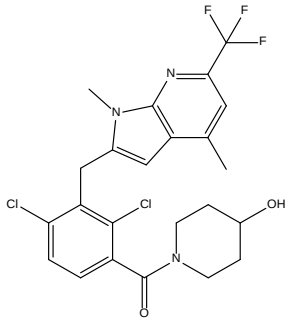
Se preparó (2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona de una manera similar al ejemplo FS, etapa 16. CL/EM (Método i) T_r = 3.01 min.; EM m/z: 542 (M+H)+.

Ejemplo FT-1: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético



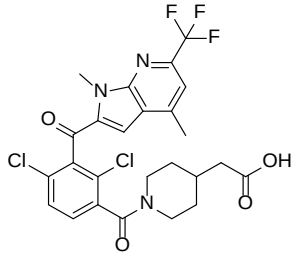
Se preparó ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-il)acético de una manera similar al ejemplo FS, etapa 16. CL/EM (Método i) T_r = 2.48 min.; EM m/z: 542 (M+H)+.

Ejemplo FT-3: 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo

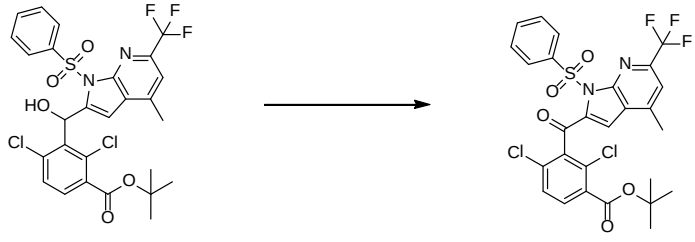


Se preparó 1-(2,4-dicloro-3-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo preparó de una manera similar al ejemplo FS, etapa 16. CL/EM (Método i) T_r = 2.41 min.; EM m/z: 528 (M+H)+.

Ejemplo FU: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



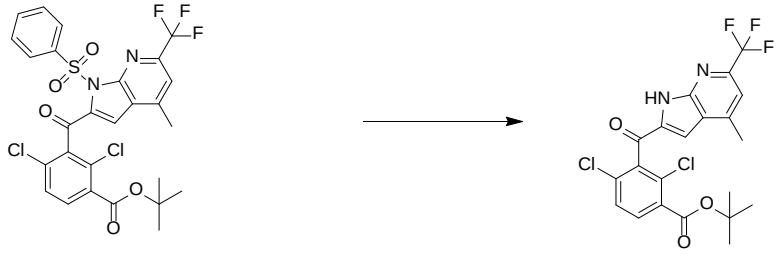
Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoato de terc-butilo



A una solución transparente de 2,4-dicloro-3-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-

il)metil)benzoato de terc-butilo (4.73 g, 7.69 mmol) (ejemplo FS, etapa 10) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0 ºC se añadió en una porción peryodinano de Dess-Martin (3.59 g, 8.45 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 horas, después se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con un 5 % de NaS_2O_3 (30 ml) y $NaHCO_3$ saturado (30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para dar 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoato de terc-butilo (4.7 g, 100 %) en forma de una espuma de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 2.28 min.; EM *m/z*: 613 $(M+H)^+$.

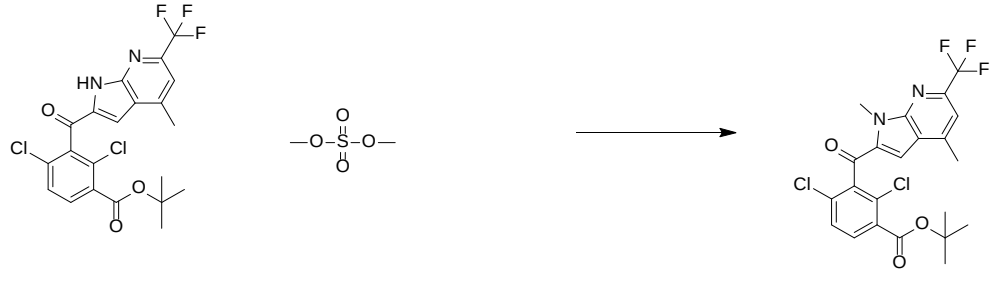
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-(4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoato de terc-butilo



Un matraz cargado con 2,4-dicloro-3-(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoato de terc-butilo (4.71 g, 7.68 mmol) se desgasificó con N_2 durante 15 minutos. Se añadió THF (25 ml) para formar una solución de color amarillo claro. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF) (7.68 ml, 7.68 mmol) para formar una solución de color pardo. La mezcla se calentó a 50 ºC durante una noche. Se añadió más cantidad de fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF) (7.68 ml, 7.68 mmol) y la solución se calentó a 50 ºC durante 6 horas. El disolvente se retiró a

presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se filtró para retirar sólidos insolubles, después se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 x 50 ml) y salmuera (2x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Los sólidos se redisolvieron en THF (25 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4.99 ml, 4.99 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 x 50 ml) y salmuera (2x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. Los sólidos se purificaron a través de una capa de gel de sílice, eluyendo con 40 % de EtOAc/heptano. Las fracciones que contenían producto se concentraron a sequedad para dar 2,4-dicloro-3-(4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoato de terc-butilo (3.7127 g, 7.84 mmol, 102 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.16 min.; EM *m/z*: 473 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

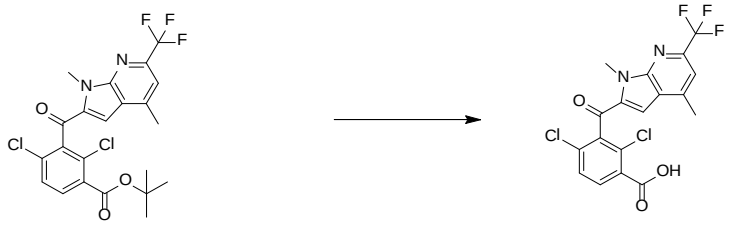
Etapa 3: 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoato de terc-butilo



A una solución de color amarillo de 2,4-dicloro-3-(4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoato de terc-

butilo (3.71 g, 7.84 mmol) en ACN (148 ml) se añadió carbonato de cesio (7.66 g, 23.52 mmol), seguido de sulfato de dimetilo (1.487 ml, 15.68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 horas. La solución se vertió en 300 ml de agua con agitación. Se recogió un sólido por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoato de terc-butilo (3.4 g, 89 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CL/EM (Método i) T_r = 2.39 min.; EM *m/z*: 487 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H).

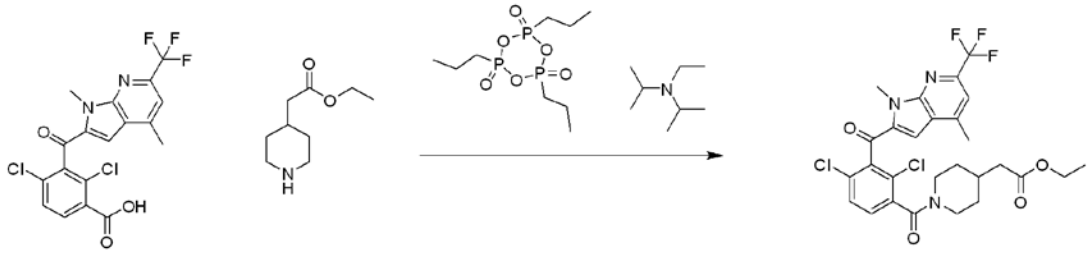
Etapa 4: ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoico



A una solución de color amarillo de 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoato de terc-butilo (3.4 g, 6.98 mmol) en CH2Cl2 (17 ml) se añadió TFA (16.13 ml, 209 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se añadió éter. La solución se sometió a ultrasonidos hasta que empezó a formarse un sólido y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido se recogió por

filtración, se lavó con éter y se secó para dar ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoico (2.1816 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 1.39 min.; EM *m/z*: 431 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 13.76 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

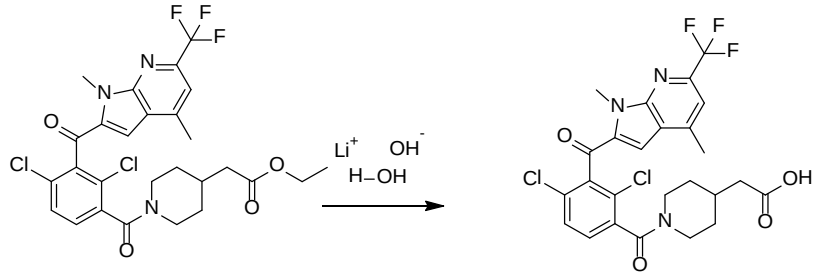
Etapa 5: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de etilo



El ácido 2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoico (150 mg, 0.348 mmol) se suspendió en EtOAc (2.319 ml). A la suspensión se añadieron 2-(piperidin-4-il)acetato de etilo (89 mg, 0.522 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.115 ml, 0.661 mmol). La suspensión se enfrió a 0-5 ºC en un baño de hielo y se añadió gota a gota 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0.372 ml, 0.626 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0-5 ºC. Se añadió HCl 1 M (4 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 ml). Las capas orgánicas se concentraron a sequedad y

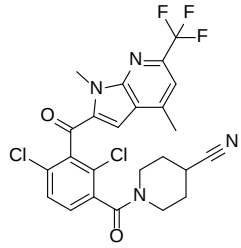
se purificaron por cromatografía ultrarrápida (0-75 % de EtOAc/heptano durante 30 minutos; columna Redi-Sep, 24 g, 311 nm). Las fracciones se concentraron a sequedad para dar 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de etilo (0.196 g, 0.335 mmol, 96 %) en forma de un aceite transparente. CL/EM (Método i) T_r = 2.16 min.; EM *m/z*: 584 $(M+H)^+$.

Etapa 6: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



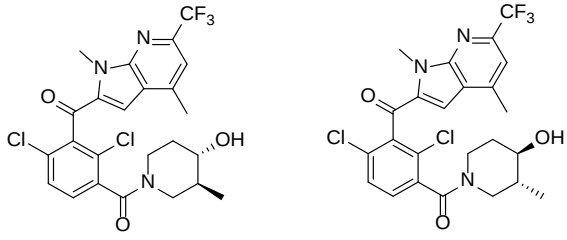
Una mezcla de 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de etilo (0.196 g, 0.335 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (0.014 g, 0.335 mmol) en THF (3 ml) y agua (1.000 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró. Se añadieron agua (10 ml) y HCl (1 N, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró y se secó para dar ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (0.162 g, 0.291 mmol, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL/EM (Método i) T_r = 2.52 min.; EM *m/z*: 556 $(M+H)^+$.

Ejemplo FV: 1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-carbonitrilo



Se preparó 1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-carbonitrilo de una manera similar al ejemplo FU, etapa 5. CL/EM (Método i) T_r = 2.71 min.; EM m/z: 523 (M+H)+.

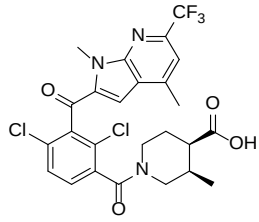
Ejemplo FW: (2,6-dicloro-3-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanona y (2,6-dicloro-3-((3R,4R)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanona



Se prepararon (2,6-dicloro-3-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanona y (2,6-dicloro-3-((3R,4R)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carbonil)fenil)(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanona de una manera similar al

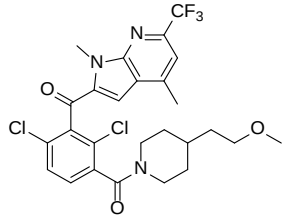
ejemplo FU, etapa 5.CL/EM (Método i) T_r = 2.71 min.; EM m/z: 523 (M+H)+.

Ejemplo FX: ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico



Se preparó ácido (3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico de una manera similar al ejemplo FU, etapa 6. CL/EM (Método i) T_r = 2.49 min.; EM m/z: 556 (M+H)+.

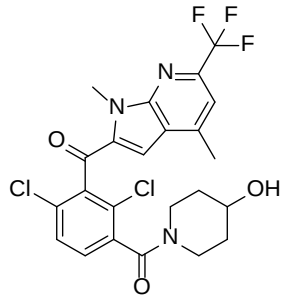
Ejemplo FY: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona



Se preparó (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)metanona de una manera similar al ejemplo FU, etapa 5. CL/EM (Método i) T_r = 2.99 min.; EM m/z: 556 (M+H)+.

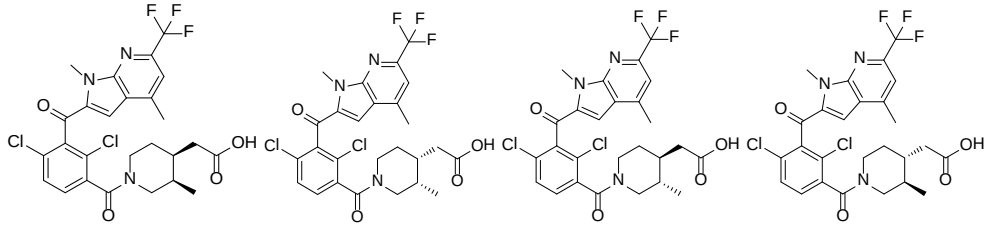
Ejemplo FZ: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-

il)metanona



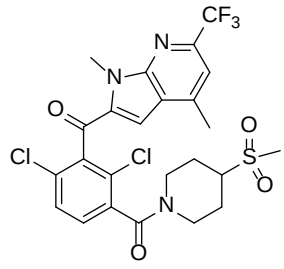
Se preparó (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona de una manera similar al ejemplo FU, etapa 5.CL/EM (Método i) T_r = 2.49 min.; EM m/z: 514 (M+H)+.

Ejemplo GA: ácido 2-((3R,4S)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético; ácido 2-((3S,4R)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético; ácido 2-((3S,4S)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético; ácido 2-((3R,4R)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético



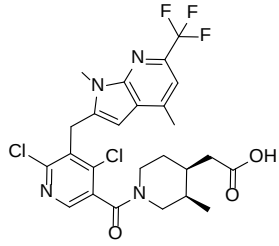
Se preparó ácido 2-((3R,4S)-1-(2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)benzoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético de una manera similar al ejemplo FU, etapa 6. CL/EM (Método i) T_r = 2.53 min.; EM m/z: 570 (M+H)+. Todos los cuatro isómeros del producto final pueden aislarse por cromatografía quiral (método quiral p) o prepararse individualmente a partir de materiales de partida quirales como se ilustra en la preparación 83-84.

Ejemplo GB: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona

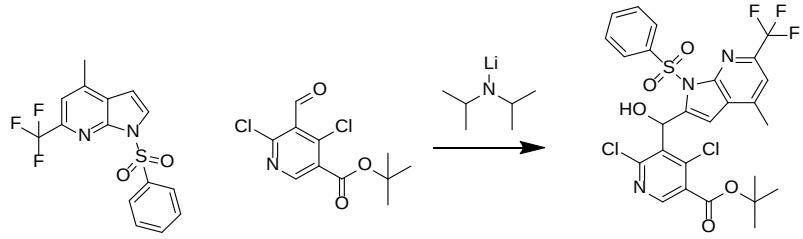


Se preparó (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona de una manera similar al ejemplo FU, etapa 5. CL/EM (Método i) T_r = 2.53 min.; EM m/z: 576 (M+H)+.

Ejemplo GC: ácido 2-((3S,4R)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético



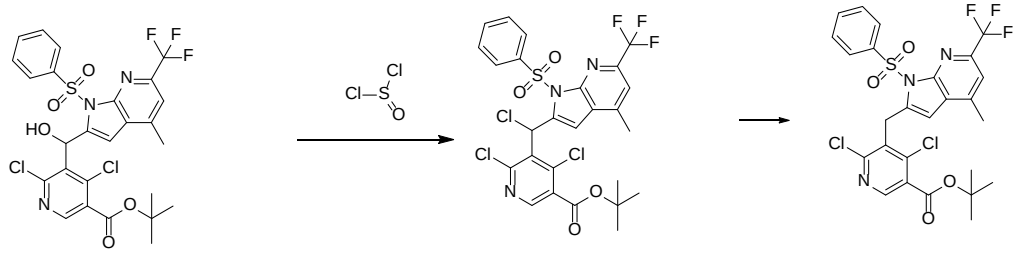
Etapa 1: 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo



A una solución de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (29 g, 85 mmol) (ejemplo FS, etapa 9) en THF (290 ml) se añadió gota a gota diisopropilamida de litio 2 M en THF (42.6 ml, 85 mmol) a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno (se volvió una solución de color naranja rojizo, temperatura interna mantenida por debajo de -70 ºC). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 4,6-dicloro-5-formilnicotinato de terc-butilo (25.9 g, 94 mmol) (ejemplo DO, etapa 12) en THF (145 ml) (temperatura interna mantenida por debajo de -75 ºC). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h. La reacción se interrumpió con la adición de NH_4Cl saturado (120 ml). El disolvente de THF se retiró al vacío y la capa acuosa se diluyó con agua (200 ml) y el producto se repartió entre EtOAc (3 x 100 ml) y la capa acuosa. Los extractos se combinaron y se lavaron con

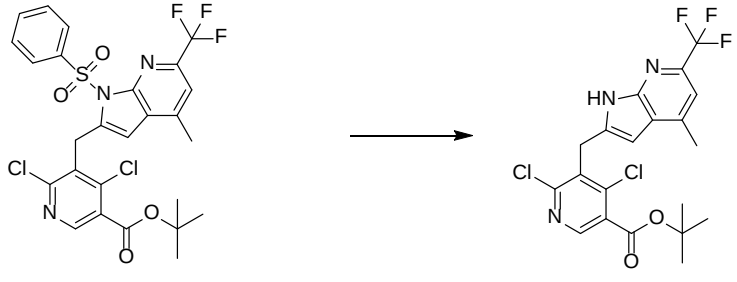
agua (3 x 70 ml) y salmuera (100 ml) y después se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se retiró a sequedad al vacío para dar 68 g de una goma/espuma de color castaño - disolvente húmedo. La espuma se trituró con pentano (3 x 150 ml), dio como resultado gradualmente una goma/sólido. La suspensión se sometió a ultrasonidos para producir un polvo fino, se enfrió a aproximadamente 15 ºC y el sólido se recogió y se lavó con pentano (3 x 80 ml) y se secó al vacío para dar 42 g de un sólido de color blanquecino de producto en bruto. El sólido se agitó con pentano (200 ml), se filtró y se secó para producir 21.5 g. El sólido se agitó con éter (20 ml) durante 10 minutos y a 30-60 ºC se añadió gota a gota éter de petróleo (20 ml) con agitación. El sólido se recogió y se lavó con éter de petróleo (2 x 30 ml) a 30-60 ºC y se secó para producir un sólido de color blanco de 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo (17.7 g, 28.7 mmol, 33.7 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.09 min.; EM *m/z*: 616 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo



A una solución de 4,6-dicloro-5-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo (7.9 g, 12.82 mmol) en $CHCl_3$ (49.4 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (4.68 ml, 64.1 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar una espuma de color amarillo pálido. Se disolvió en ácido acético (26.0 ml). Se agitó cinc (4.19 g, 64.1 mmol) con ácido acético durante 10 minutos y se filtró, después se añadió a la mezcla de reacción. Después de 1.5 horas, la reacción se filtró sobre una capa de Celite® y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante Analogix (columna de 120 g; 0-20 % de EtOAc/Heptano a lo largo de 10 volúmenes de columna). Las fracciones transparentes se recogieron y se concentraron para dar 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo (3.1 g, 5.16 mmol, 40.3 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.29 min.; EM *m/z*: 600,601,602 $(M+H)^+$.

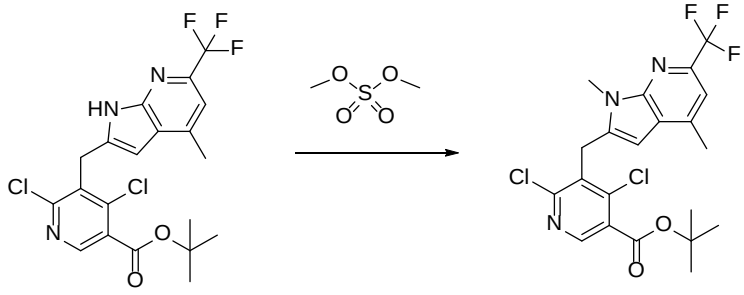
Etapa 3: 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo



A una solución de 4,6-dicloro-5-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-

butilo (3g, 5.00 mmol) en THF (50.0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (5.50 ml, 5.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó median Analogix (columna de 80 g; 0-25 % de EtOAC/Heptano a lo largo de 7 volúmenes de columna) para dar 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo (1.83 g, 3.98 mmol, 80 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.10 min.; EM *m/z*: 460,461,462$(M+H)^+$.

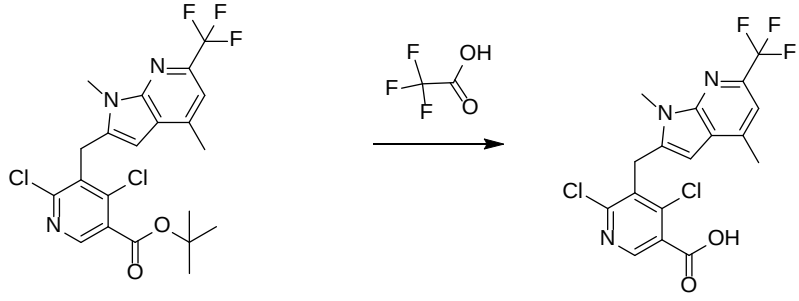
Etapa 4: 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo



Un vial se cargó con 4,6-dicloro-5-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo (1.48g, 3.22 mmol) y ACN (1.00 ml), seguido de la adición de carbonato de cesio (3.14 g, 9.65 mmol) y sulfato de dimetilo (0.768 ml, 8.04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y EtOAC (60 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante Analogix (0-30 % de

EtOAC/DCM; columna de 40 g de gel de sílice Silicycle SiliaSep). Las fracciones recogidas se concentraron y se suspendieron en éter y se filtraron para dar un sólido de color blanco. El material se secó en un horno de vacío a aproximadamente 60 ºC para dar 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo (1.35g, 2.85 mmol, 89 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.25 min.; EM *m/z*: 474,475,476 $(M+H)^+$.

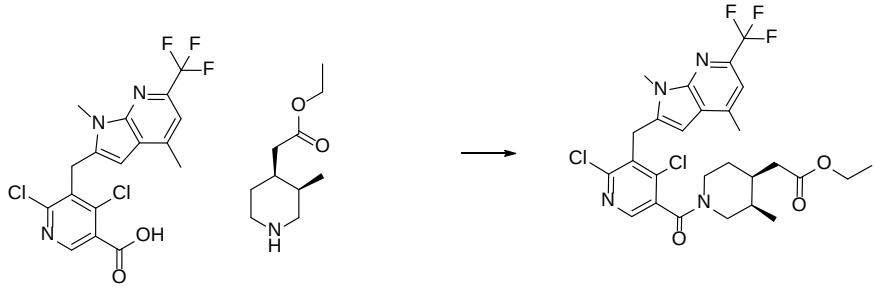
Etapa 5: ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico



A una solución de color amarillo de 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinato de terc-butilo (1.127 g, 2.376 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió TFA (6.04 ml, 78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se disolvió en DCM. En la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico, se formó un precipitado de color blanco, que se recogió por filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó en un horno de vacío a aproximadamente 60 ºC durante una noche para dar ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico (820mg,

1.961 mmol, rendimiento del 83 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.15 min.; EM m/z: 418,419,420 (M+H)+.

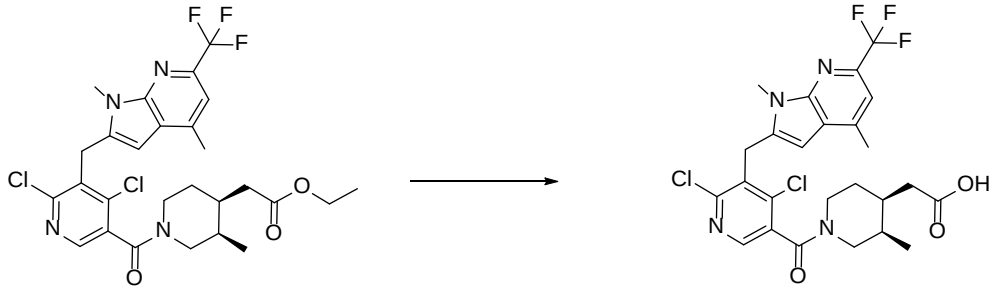
Etapa 6: 2-((3R,4S)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acetato de etilo



Un vial se cargó con ácido 4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotínico (162 mg, 0.387 mmol) y 2-((3R,4S)-3-metilpiperidin-4-il)acetato de etilo, ácido clorhídrico, (150 mg, 0.581 mmol) en EtOAc (2 ml). Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.203 ml, 1.162 mmol), seguido de la adición gota a gota de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) (0.530 ml, 0.891 mmol). La reacción se agitó durante una noche. Se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0.230 ml, 0.387 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.101 ml, 0.581 mmol) y se agitó durante 3 horas. La reacción se calentó a aproximadamente 40 ºC. Después de 2 horas, se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0.230 ml, 0.387 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a aproximadamente 40 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAC (10 ml) y se lavó con HCl 1 N (10 ml), después

con una solución de $NaHCO_3$ (10 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y se purificó mediante Analogix (columna de 12 g, 10-80 % de EtOAc/Hept) para dar 2-((3R,4S)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acetato de etilo (152 mg, 0.260 mmol, rendimiento del 67.0 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.01min.; EM *m/z*: 585,586,587$(M+H)^+$.

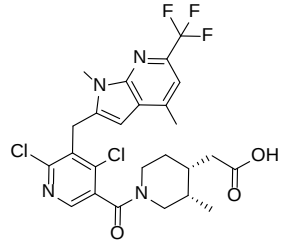
Etapa 7: ácido 2-((3R,4S)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético



A una solución de 2-((3R,4S)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acetato de etilo (151mg, 0.258 mmol) en THF (4 ml):agua (0.800 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (16.24 mg, 0.387 mmol) y la reacción se agitó a aproximadamente 35 ºC durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml). Se formó una emulsión. La mezcla entera se acidificó con HCl 1 N a pH de aproximadamente 1-2. Se añadió más DCM, se agitó y se dejó reposar durante aproximadamente 1 h. La capa

orgánica se separó. La capa ac. se lavó con 5 % de MeOH/DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC. Las fracciones obtenidas se concentraron al 60 % del volumen original y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío a aproximadamente 60 ºC durante una noche para dar ácido 2-((3R,4S)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético (102mg, 0.183 mmol, rendimiento del 70.9 %). CL/EM (Método i) T_r = 2.36 min.; EM *m/z*: 557,558,559 $(M+H)^+$.

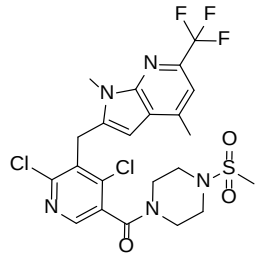
Ejemplo GD: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona



Se preparó ácido 2-((3S,4R)-1-(4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)nicotinoil)-3-metilpiperidin-4-il)acético (130 mg, 0.233 mmol, rendimiento del 59.6 %) de una manera similar al ejemplo GC, etapa 7. CL/EM (Método i) T_r = 2.36 min.; EM *m/z*: 557,558,559 $(M+H)^+$

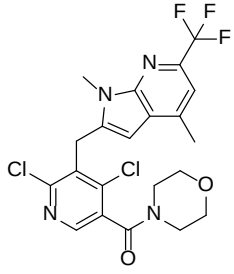
Ejemplo GE: (2,4-dicloro-3-(1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)fenil)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-

il)metanona



Se preparó (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metanona (110 mg, 0.195 mmol, rendimiento del 78 %) de una manera similar al ejemplo GC, etapa 6. CL/EM (Método i) .) T_r = 2.47 min.; EM *m/z*: 564,565, 566 $(M+H)^+$.

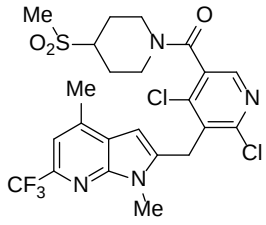
Ejemplo GF: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona



Se preparó (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(morfolino)metanona (102.7 mg, 0.207 mmol, rendimiento del 75 %) de una manera similar al ejemplo GC, etapa 6. CL/EM (Método i) .) T_r = 2.52 min.; EM m/z: 487 (M+H)+.

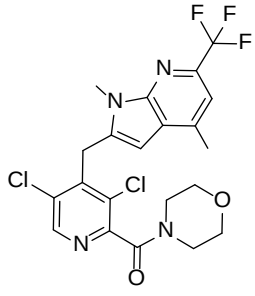
Ejemplo GG: (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-

(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona

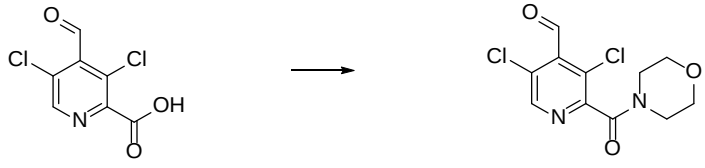


Se preparó (4,6-dicloro-5-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-3-il)(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metanona (35 mg, rendimiento del 10 %) de una manera similar al ejemplo GC, etapa 6. CL/EM (Método i) .) T_r = 1.59 min.; EM m/z: 563, 565, 567 (M+H)+.

Ejemplo GH: (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



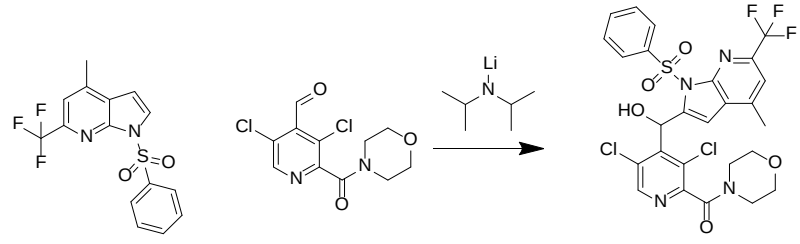
Etapa 1: 3,5-dicloro-2-(morfolin-4-carbonil)isonicotinaldehído



A una solución de ácido 3,5-dicloro-4-formilpicolínico (1.2 g, 5.45 mmol) (ejemplo FR, etapa 4) y hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (2.281

g, 6.00 mmol) en THF (5 ml) se añadió morfolina (1.045 ml, 12.00 mmol). Después de 15 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 ml) y $NaHCO_3$ (10 ml). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para dar 3,5-dicloro-2-(morfolin-4-carbonil)isonicotinaldehído (900 mg, 3.11 mmol, rendimiento del 57.1 %) en forma de un aceite espeso. 1H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 3.51 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.16 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H).

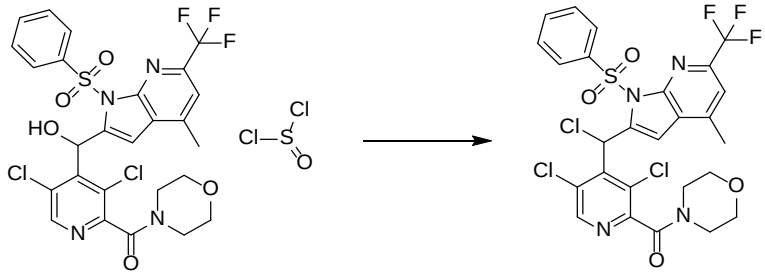
Etapa 2: (3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



Una solución incolora de 4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (900 mg, 2.64 mmol) (ejemplo DO, etapa 10) en THF (15 ml) se enfrió a -78 ºC en una atmósfera de N_2. Se añadió gota a gota LDA (1.0 M en THF/hexano) (3.17 ml, 3.17 mmol) (manteniendo temperatura interna <-75 ºC). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 3,5-dicloro-2-(morfolin-4-carbonil)isonicotinaldehído (918 mg, 3.17 mmol) en THF (8 ml) (temperatura interna mantenida por debajo de -75 ºC). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 hora. La

solución se inactivó con NH_4Cl saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (25-75 % de EtOAc/Heptano durante 30 min; columna Silicycle, 40 g, 282 nm) para dar (3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (1.18 g, 1.875 mmol, rendimiento del 70.9 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 2.63 min.; EM *m/z*: 573 $(M+H)^+$.

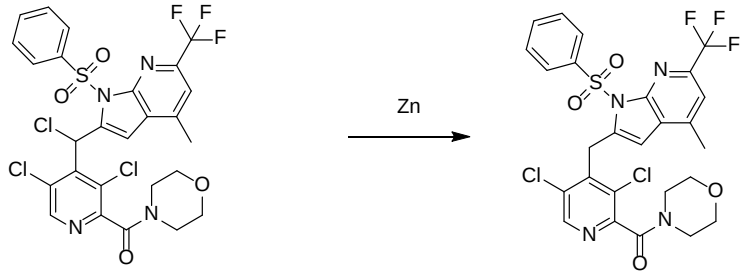
Etapa 3: (3,5-dicloro-4-(cloro(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



A una solución transparente de (3,5-dicloro-4-(hidroxi(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (300 mg, 0.477 mmol) en $CHCl_3$ (3 ml) se añadió $SOCl_2$ (0.174 ml, 2.383 mmol). La mezcla se calentó a 60ºC durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (**0-75 %** de EtOAc/Heptano durante **30** min; columna Redi-Sep, 24 g, 280 nm) para dar (3,5-

dicloro-4-(cloro(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (200.3 mg, 0.309 mmol, rendimiento del 64.9 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 1.99 min.; EM *m/z*: 647 $(M+H)^+$.

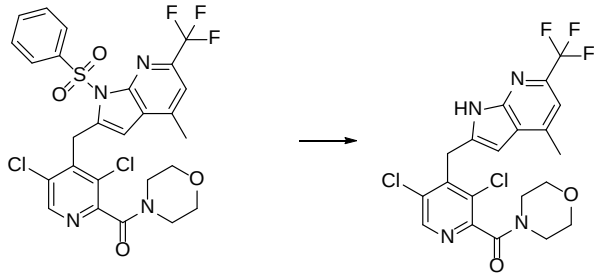
Etapa 4: (3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



A una solución de (3,5-dicloro-4-(cloro(4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (200 mg, 0.309 mmol) en AcOH (2 ml) se añadió cinc (101 mg, 1.543 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para dar (3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (176.6 mg, 0.248 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de una espuma de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 1.90 min.; EM m/z: 613 (M+H)+.

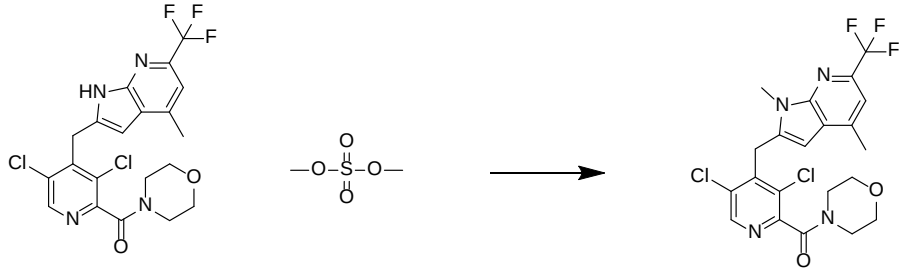
Etapa 5: (3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



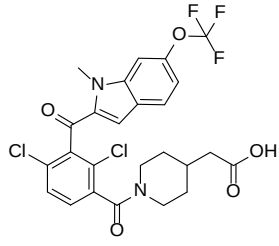
A una solución de color amarillo claro de (3,5-dicloro-4-((4-metil-1-(fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (176 mg, 0.247 mmol) en THF (3 ml) en una atmósfera de N2 se añadió TBAF (1.0 M en THF) (0.370 ml, 0.370 mmol). La mezcla se calentó a 50ºC durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-75 % de EtOAc/Heptano durante 30 min; columna Redi-Sep, 24 g, 285 nm) para dar (3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (139.1 mg, 0.294 mmol, rendimiento del 119 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 1.48 min.; EM m/z: 473 (M+H)+.

Etapa 6: (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona



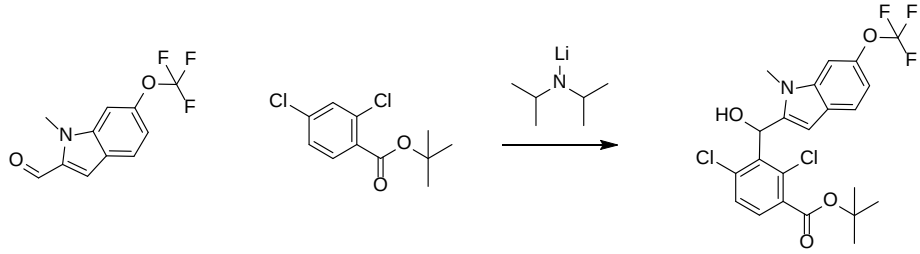
Un vial se cargó con (3,5-dicloro-4-((4-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (139mg, 0.294 mmol) y carbonato de cesio (239 mg, 0.734 mmol), después se enjuagó con N_2 durante 10 min antes de la adición de ACN (2 ml). La solución se lavó abundantemente con N_2 durante 5 minutos más. Se añadió sulfato de dimetilo (0.042 ml, 0.441 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-75 % de EtOAc/Heptano durante 30 min; columna Redi-Sep, 24 g, 283 nm). Se purificó adicionalmente en un sistema Interchim RP con 20-95 % de HCO_2H al 0.1 % en agua/ACN. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para retirar los volátiles y se liofilizaron a sequedad para dar (3,5-dicloro-4-((1,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)piridin-2-il)(morfolino)metanona (103 mg, 0.207 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un polvo blanquecino. CL/EM (Método i) T_r = 2.56 min.; EM *m/z*: 487 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



Etapa 1: 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-

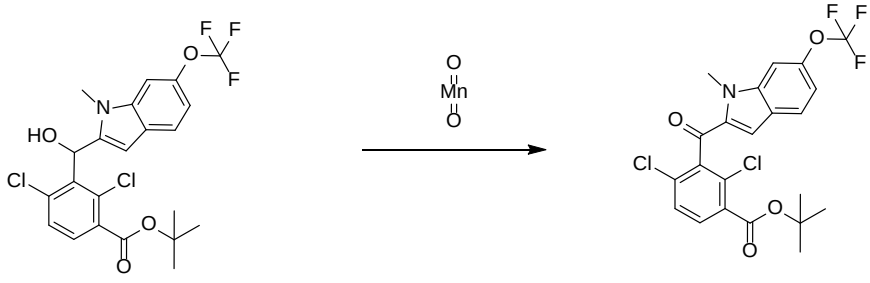
1H-indol-2-il)metil)benzoato de terc-butilo



En un vial de reacción, se añadió diisopropilamida de litio 2.0 M en THF/heptano/etilbenceno (5.18 ml, 10.36 mmol) en THF (THF) (20 ml) para dar una solución incolora. La solución se enfrió a aproximadamente -65 ºC en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió una solución de 2,4-diclorobenzoato de terc-butilo (2.56 g, 10.36 mmol) (Preparación N.º 33, Etapa A) en THF (THF) (15 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se volvió oscura durante la adición. En un vial de reacción separado, se añadió 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbaldehído (2.10 g, 8.64 mmol) (preparación n.º 52, etapa N) en THF (THF) (20 ml) para dar una solución de color amarillo y la mezcla se enfrió a aproximadamente -78 ºC. La solución aniónica se añadió gota a gota mediante una jeringa, manteniendo la temperatura < -65 ºC. Se agitó a aproximadamente -65 ºC durante 5 minutos. La CL/EM muestra aproximadamente una conversión del 30 %. Se hizo un anión adicional (1.2 equiv.) y se añadió. Después de 5 minutos, casi todo el material de partida se había consumido. Se añadió ácido cítrico 1.0 M (100 ml) y se extrajo con MTBE (100 ml). Se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto se trituró con heptano (50 ml). Los sólidos se retiraron por

filtración y la capa de heptano se dejó reposar. Se retiró por filtración más cantidad de precipitado que se había formado durante el fin de semana. El disolvente de heptano se retiró al vacío para dar 5.27 g de un aceite en bruto. El material en bruto se sometió a cromatografía en el sistema Intelliflash 280 usando una columna de gel de sílice Redi-Sep de 120 g usando el siguiente gradiente: A: Heptano; B: EtOAc; de 0 % de B a 60 % de B durante 30 min. Esto dio 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de terc-butilo (2.072 g, rendimiento del 49 %). CL/EM (Método i) CL/EM (Método i) T_r = 2.17 min.; EM m/z: 490.0 (M+H)+.

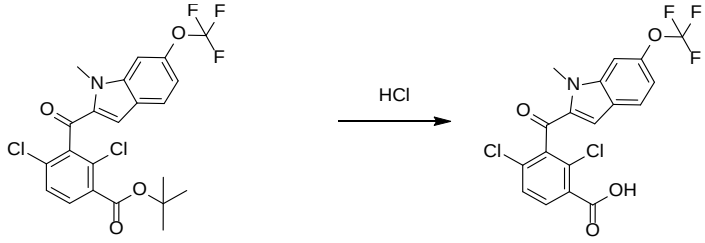
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo, se añadió 2,4-dicloro-3-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)benzoato de terc-butilo (1.03 g, 2.101 mmol) en DCM (10 ml) y THF (10.00 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadió óxido de manganeso (1.826 g, 21.01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reaccionar durante el fin de semana. La capa orgánica se retiró por filtración y se añadió más cantidad de dióxido de manganeso (1.826 g, 21.01 mmol). Después

de 6 horas, todo el material de partida se había consumido. La solución se filtró a través de una capa de Celite®, se lavó con DCM. El disolvente se retiró al vacío para dar 1.020 g de producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (Método i) T_r = 2.33 min.; EM m/z: 488.18 (M+H)+.

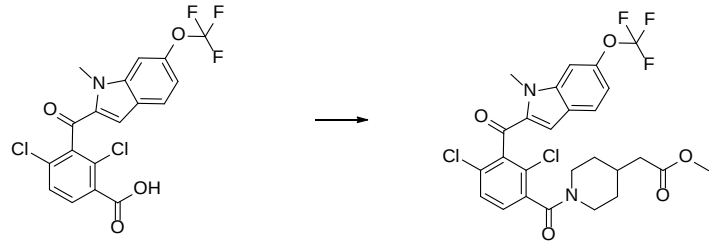
Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoico



En un matraz de fondo redondo, se añadió 2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoato de terc-butilo (1.020 g, 2.089 mmol) en dioxano (20 ml) para dar una solución incolora. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (2.089 ml, 10.44 mmol) y la mezcla se calentó a 85 ºC durante una noche. Se demostró que todos el material de partida se había convertido en producto por CL/EM. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron MBTE (40 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró *al vacío* para dar ácido 2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoico (0.908 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (Método i)

CL/EM (Método i) T_r = 1.32 min.; EM m/z: 432.12 (M+H)+; EM m/z: 430.22 (M-H)-.

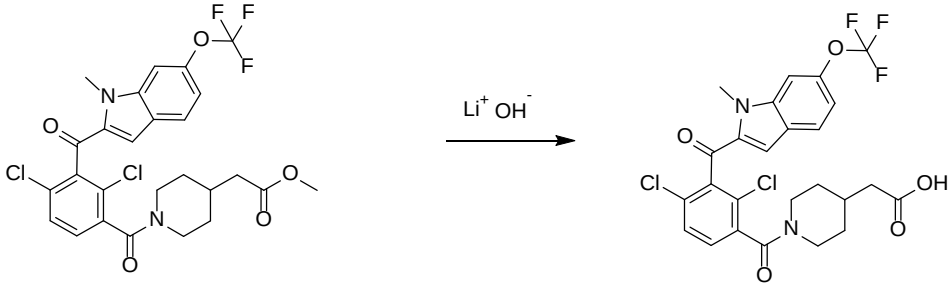
Etapa 4: 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



En un matraz de fondo redondo, se añadió ácido 2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoico (1.411 g, 3.26 mmol) en EtOAc (15 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadieron 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo y ácido clorhídrico (0.696 g, 3.59 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml). La solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió HATU (1.366 g, 3.59 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (1.593 ml, 11.43 mmol), manteniendo la temperatura < 25 ºC. Después de 1 hora, se añadieron MBTE (40 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N (3 x 15 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 15 ml), cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró *al vacío* para dar 1.72 g de material en bruto. El material en bruto se sometió a cromatografía en el sistema Intelliflash 280 usando una columna de Gel de Sílice Silicycle SiliaSep de 120 g usando el siguiente gradiente: A: Heptano; B: EtOAc; de 10 % de B a 100 % de B durante 30 min. El

disolvente se retiró *al vacío* de las fracciones 3-8 para dar 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (1.724 g, rendimiento del 91 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.99 min.; EM m/z: 571.17(M+H)+.

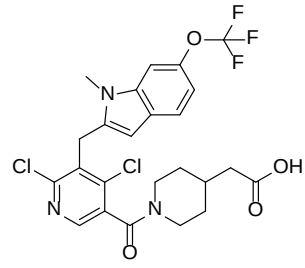
Etapa 5: ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético



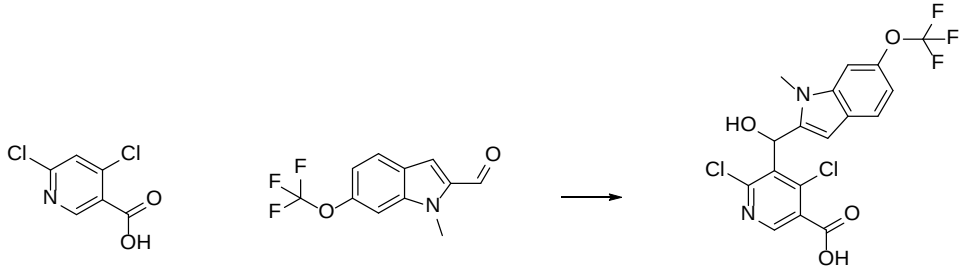
En un matraz de fondo redondo, se añadió 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (1.59 g, 2.78 mmol) en THF (THF) (30 ml) y agua (10.0 ml) para dar una solución incolora. Se añadió hidróxido de litio (0.133 g, 5.57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se añadió agua (10 ml). Se acidificó a pH ~3 con HCl 1 N. Esto dio un precipitado aglomerado. Se filtró, lavando con agua. El residuo se disolvió en DCM. El agua se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío, secando a 60 ºC. Se liofilizó durante el fin de semana (a partir de agua/ACN). Esto dio ácido 2-(1-(2,4-dicloro-3-(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-

carbonil)benzoil)piperidin-4-il)acético (0.993 g, rendimiento del 63 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.69 min.; EM m/z: 557.20, 559.19 (M+H)+; EM m/z: 555.20, 557.22 (M-H)-.

Ejemplo GJ: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético



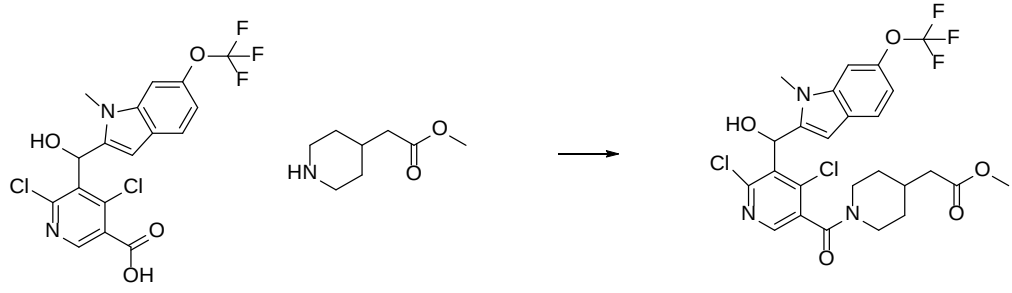
Etapa 1: ácido 4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotínico



A una solución de diisopropilamina (2.461 ml, 17.27 mmol) en THF (20 ml) a 0ºC se añadió una solución 2.5 M de butillitio (6.91 ml, 17.27 mmol) en hexanos. Después de 20 minutos, la mezcla se enfrió a -75ºC y se añadió lentamente una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (1.658 g, 8.64 mmol) en THF (25 ml), temp <65ºC. Después de 30 minutos, se añadió lentamente una solución de 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbaldehído (1.05 g, 4.32 mmol) (preparación n.º 52, etapa n) en THF (5 ml), temperatura

<70ºC. Después de 30 min, se añadió HCl 1 N (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadió MTBE/EtOAc (1:1, 50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na2SO4), se filtró, se añadió TEA (10 ml) y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar ácido 4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotínico en bruto (1.8 g) que se usó sin purificación adicional.

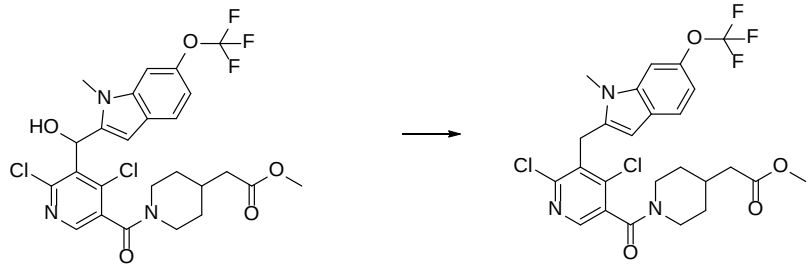
Etapa 2: 2-(1-(4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



A una solución de ácido 4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotínico (1.8 g, 4.14 mmol) en EtOAc (EtOAc) (9 ml) y se añadió dimetil formamida (DMF) (9.00 ml) 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo, ácido clorhídrico (1.682 g, 8.69 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (3.30 g, 8.69 mmol) y trietilamina (2.88 ml, 20.68 mmol). Después de 2 h, se añadieron HCl 1 N (20 ml) y MTBE (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ (20 ml). Se añadió NH_4Cl (40 ml), el material orgánico se

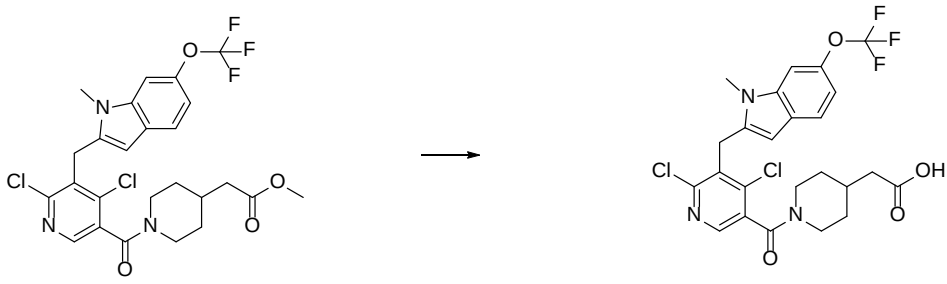
separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por FCC sobre SiO_2 (40 g)(EtOAc/Hep) para proporcionar 2-(1-(4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (1.4 g, 2.437 mmol, rendimiento del 58.9 %) en forma de una espuma. CL/EM (Método i) T_r = 1.55 min.; EM m/z: 574 (M+H)+.

Etapa 3: 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



A una solución de 2-(1-(4,6-dicloro-5-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (1.4 g, 2.437 mmol) en DCM (DCM) (50 ml) a 0ºC se añadió trietilsilano (11.68 ml, 73.1 mmol) y 2,2,2-TFA (1.878 ml, 24.37 mmol). Después de 2 h, se calentó a ta. Después de 8 h, se diluyó con MTBE (100 ml) y NaOH 2 N (50 ml). El material orgánico se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se realizó una FCC SiO_2 (40 g), EtOAc/Hep para proporcionar 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (800 mg, 1.433 mmol, rendimiento del 58.8 %) en forma de una espuma. CL/EM (Método i) $\mathbf{T_r}$ = 1.95 min.; EM m/z: 556 (M+H)+.

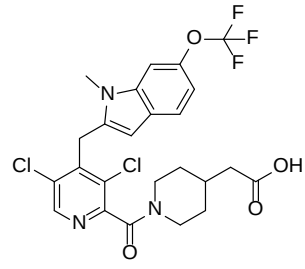
Etapa 4: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético



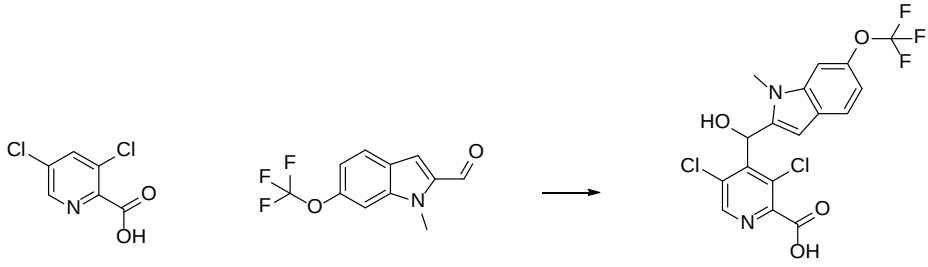
A una solución de 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (1.2 g, 2.149 mmol) en THF (12 ml) se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (4.30 ml, 4.30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45ºC y se añadió lentamente MeOH hasta que se obtuvo una solución homogénea. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron MTBE:EtOAc (1:1, 30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se concentró varias veces en ACN (se forman sólidos). El residuo se suspendió en ACN (3 ml) calentado a 60ºC, se agitó durante 2 horas y se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró parcialmente en una corriente de aire y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se combinaron con el primer cultivo. Los sólidos se secaron al vacío a 50ºC para obtener ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético (350 mg, 0.643 mmol,

rendimiento del 29.9 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (Método i) T_r = 1.61 min.; EM m/z: 544 (M+H)+.

Ejemplo GK: ácido 2-(1-(4,6-dicloro-5-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)nicotinoil)piperidin-4-il)acético



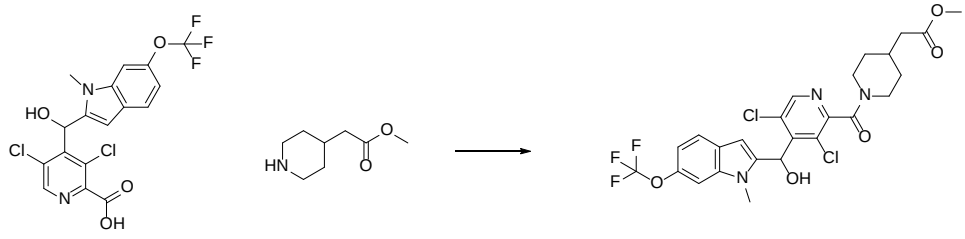
Etapa 1: 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadió diisopropilamina (9.12 ml, 64.0 mmol) en THF (53.3 ml) para dar una solución incolora. La solución se enfrió a aproximadamente 0 ºC en un baño de hielo. Se añadió gota a gota butillitio (2.5 M) (24 ml, 60.0 mmol) y butillitio (2.0 M en ciclohexano) (2.00 ml, 4.00 mmol) y la solución se agitó a 0ºC durante aproximadamente 7 minutos. La solución se enfrió a aproximadamente -78 ºC en un baño de hielo seco/acetona, después se agitó a -78 ºC durante aproximadamente 15 minutos. Una solución de ácido 3,5-dicloropicolínico (6.14 g, 32.0

mmol) (Ark Pharm) en THF (53.3 ml) se añadió gota a gota mediante una jeringa (usó 10 ml extra de THF para enjuagar) durante aproximadamente 32 minutos y la reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Una solución de 1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carbaldehído (3.89 g, 16.00 mmol) (preparación n.º 52, etapa n) en THF (53.3 ml) se añadió gota a gota mediante una jeringa (usó 10 ml extra de THF para enjuagar) durante aproximadamente 9 minutos y la reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado en agitación (200 ml) más hielo (200 g), se añadió EtOAc (400 ml), HCl (1N, 20 ml). Las dos capas se repartieron, la capa orgánica se lavó con NH_4Cl saturado (2 x 100 ml) y salmuera (2x100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar ácido 3,5-dicloro-4-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolínico (11 g) en forma de un aceite de color naranja. El producto en bruto se usó según estaba en la siguiente etapa. CL/EM (Método i) T_r = 1.03 min.; EM *m/z*: 436 $(M+H)^+$.

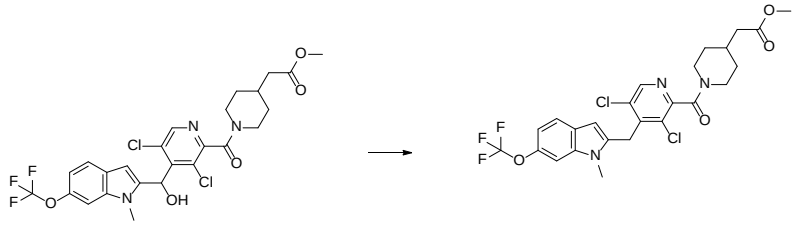
Etapa 2: 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



A una solución en agitación de ácido 3,5-dicloro-4-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolínico (6.96 g, 16

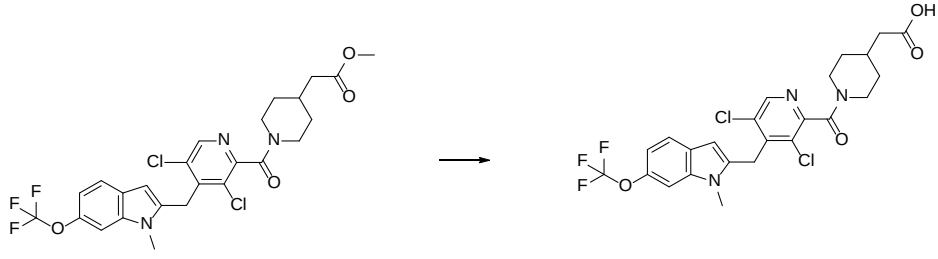
mmol) en dimetilformamida (DMF) (45.0 ml) se añadió 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo, ácido clorhídrico (6.51 g, 33.6 mmol), la solución se agitó durante aproximadamente 10 minutos, después se enfrió mediante un baño de hielo. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (12.78 g, 33.6 mmol) y la solución se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Después se añadió lentamente trietilamina (11.15 ml, 80 mmol). Se retiró el baño de hielo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió EtOAc (400 ml) y $NaHCO_3$ saturado (250 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 x 150 ml) y salmuera (125 ml), se secó (sobre Na_2SO_4 y $MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar 12.7 g de un material en bruto. Se realizó FCC con SiO2 (220 g) EtOAc/Hep (45-85 %) para proporcionar 2-(1-(3,5-dicloro-4-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (4.748 g, 8.27 mmol, rendimiento del 49.1 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.71 min.; EM *m/z*: 575 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 2 l, se añadió 2-(1-(3,5-dicloro-4-(hidroxi(1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (4.74 g, 8.25 mmol) en DCM (450 ml) para dar una solución de color amarillo pálido. La solución se enfrió a aproximadamente 0 ºC en un baño de hielo. Se añadió trietilsilano (52.7 ml, 330 mmol). Se añadió gota a gota 2,2,2-TFA (6.36 ml, 83 mmol). Después de 1 hora, el baño de hielo se retiró y se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 horas, se añadió trietilsilano (25 ml, 157 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante Isco (35-90 % de EtOAc/Heptano) sobre gel de sílice para proporcionar 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (1.25 g, 2.194 mmol, rendimiento del 26.6 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.89 min.; EM *m/z*: 559 $(M+H)^+$.

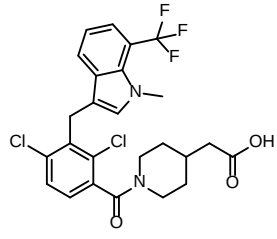
Etapa 4: ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético



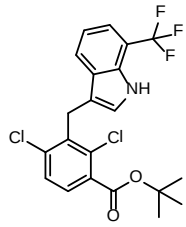
En un vial de reacción de 40 ml, se añadió 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acetato de metilo (1.25 g, 2.239 mmol) en MeOH (4.33 ml) y agua

(2.163 ml) para dar una suspensión de color blanco. Se añadió hidróxido sódico (2 N) (2.239 ml, 4.48 mmol), se añadió THF (2.2 ml), se calentó hasta 70 ºC durante 30 minutos, esto se volvió una solución de color rojo claro. La solución se enfrió a aproximadamente 0 ºC en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno (0.895 ml, 4.48 mmol) hasta pH = 1, se formó una suspensión gomosa de color blanco, se filtró y se lavó con agua (5 x 10 ml) y pentano (5 x 10 ml) para dar un sólido de color amarillo pálido. Al sólido se añadieron 12 ml de MeOH (10 ml/g), se calentó hasta 100 ºC en un vial tapado de 40 ml durante 10 minutos, una suspensión todavía de color amarillo pálido. La solución se enfrió a temperatura ambiente lentamente, se filtró, se lavó con MeOH (3 x 2 ml), se secó en un embudo durante 2 horas para dar 970 mg de un sólido de color amarillo pálido. El sólido se secó en horno de vacío durante una noche para dar ácido 2-(1-(3,5-dicloro-4-((1-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)picolinoil)piperidin-4-il)acético (0.97 g, 1.764 mmol, rendimiento del 79 %). CL/EM (Método i) T_r = 1.62 min.; EM *m/z*: 545 $(M+H)^+$.

Ejemplo GL: ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético

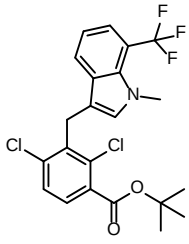


Etapa 1: 2,4-dicloro-3-[[7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo DU Etapa 1, se obtuvo 2,4-dicloro-3-[[7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato de *terc*-butilo (190 mg, 71 %) a partir de 7-(trifluorometil)-1*H*-indol (100 mg, 0.540 mmol) y 2,4-dicloro-3-formilbenzoato de *terc*-butilo (182 mg, 0.594 mmol) (Preparación N.º 33, Etapa B). CL/EM (Método i) : T_r = 2.92 min; EM *m/z*: 444 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ = δ 11.28 (s, 1H) ; 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H) ; 7.60 (m, 2H) ; 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H) ; 7.20 (m, 1H) ; 6.80 (s, 1H) ; 4.40 (s, 2H) ; 1.53 (s, 9H)

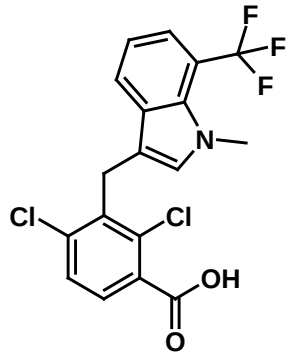
Etapa 2: 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato de *terc*-butilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 4, se obtuvo 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato de *terc*-butilo (180 mg, 92 %) a partir de 2,4-dicloro-3-[[7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato de *terc*-

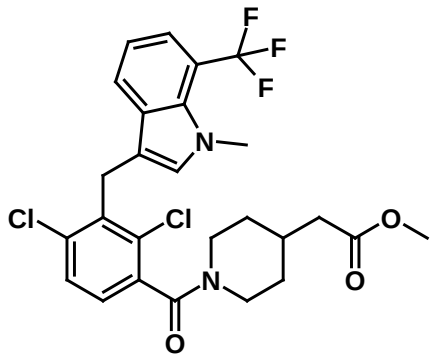
butilo (180 mg, 0.405 mmol) y yoduro de metilo (27.9 µl, 0.446 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.79 min; EM *m/z*: 458 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H) ; 7.60 (s, 2H) ; 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H) ; 7.25 (m, 1H) ; 6.89 (s, 1H) ; 4.38 (s, 2H) ; 3.78 (s, 3H) ; 1.54 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico



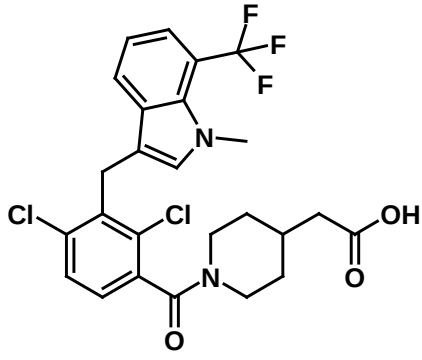
Usando un procedimiento similar al Ejemplo DJ, Etapa 2, se obtuvo ácido 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico (150 mg, 84 %) a partir de 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoato de *terc*-butilo (170 mg, 0.371 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.85 min; EM *m/z*: 402 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 13.5 (m ancho, 1H) ; 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) ; 7.60 (m, 3H) ; 7.32 (m, 1H) ; 6.87 (s, 1H) ; 4.39 (s, 2H) ; 3.78 (s, 3H).

Etapa 4: 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato de metilo



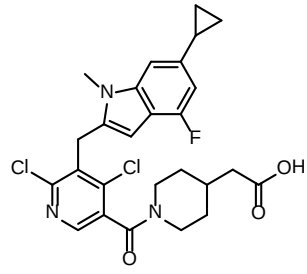
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se obtuvo 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato de metilo (138 mg, 71 %) a partir de ácido 2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoico (140 mg, 0.348 mmol) y clorhidrato de 2-(4-piperidil)acetato de metilo (81 mg, 0.418 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 2.15 min; EM *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 8.04 (m, 1H) ; 7.59 (m, 2H) ; 7.30 y 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) ; 7.20 (m, 1H) ; 6.87 (m, 1H) ; 4.48 (m, 1H) ; 4.35 (m, 2H) ; 3.79 (s, 3H) ; 3.57 y 3.59 (s, 3H) ; 3.35 (m, 1H) ; 3.02 (m, 1H) ; 2.80 (m, 1H) ; 2.27 (m, 2H) ; 1.99 (m, 1H) ; 1.75 (m, 1H) ; 1.62 (m, 1H) ; 1.15 (m, 2H).

Etapa 5: ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético

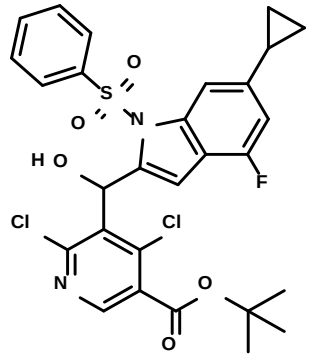


Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se obtuvo ácido 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acético (115 mg, 84 %) a partir de 2-[1-[2,4-dicloro-3-[[1-metil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]metil]benzoil]-4-piperidil]acetato de metilo (135 mg, 0.249 mmol). CL/EM (Método g) : T_r = 1.90 min; EM *m/z*: 527 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ 12.11 (m ancho, 1H) ; 8.02 (m, 1H) ; 7.63 (m, 2H) ; 7.38 y 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) ; 7.22 (m, 1H) ; 6.88 (m, 1H) ; 4.50 (m, 1H) ; 4.38 (m, 2H) ; 3.78 (s, 3H) ; 3.27 (m, 1H) ; 3.00 (m, 1H) ; 2.80 (m, 1H) ; 2.16 (m, 2H) ; 1.95 (m, 1H) ; 1.76 (m, 1H) ; 1.60 (m, 1H) ; 1.13 (m, 2H).

Ejemplo GN: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil—1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético

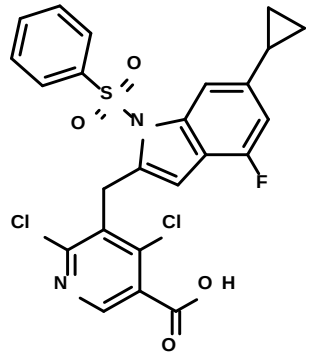


Etapa 1: 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]-hidroxi-metil]-4,6-dicloro-piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo



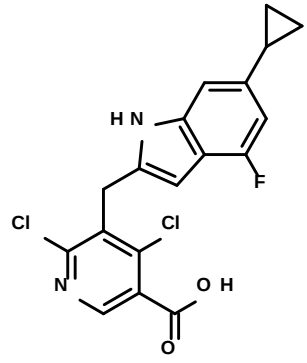
Usando un procedimiento similar al Ejemplo CJ, Etapa 1, se preparó 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]-hidroxi-metil]-4,6-dicloro-piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (105 mg, 18 %) a partir de 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (170 mg, 0.539 mmol) (Preparación 77) y 4,6-dicloro-5-formil-piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (223 mg, 0.809 mmol) (Ejemplo DO, Etapa 12). CL/EM (Método j) : T_r = 2.31 min; EM *m/z*: 591 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.63 (s, 1H) ; 7.84 (d, J=7.79 Hz, 2H) ; 7.66 (m, 1H) ; 7.59 (m, 2H) ; 6.89 (m, 1H) ; 6.78 (m, 2H) ; 2.10 (m, 1H) : 1.6 (s, 9H) ; 1.52 (m, 1H) ; 1.39 (s, 1H) ; 1.00 (m, 2H) ; 0.71 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]metil]-4,6-dicloro-piridin-3-carboxílico



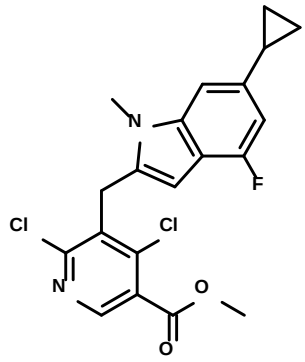
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 2, se preparó ácido 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]metil]-4,6-dicloro-piridin-3-carboxílico (176 mg, 100 %) a partir de 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]-hidroxi-metil]-4,6-dicloro-piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0.338 mmol). CL/EM (Método j) : T_r = 1.73 min; EM *m/z*: 519 $[M+H]^+$

Etapa 3: ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carboxílico



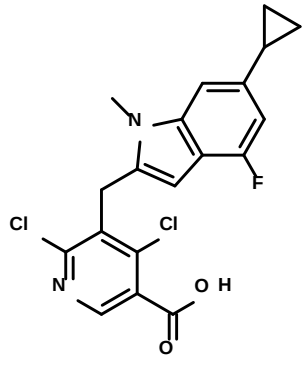
Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 3, se preparó ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carboxílico (165 mg, 81 %) a partir de ácido 5-[[1-(bencenosulfonil)-6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il]metil]-4,6-dicloro-piridin-3-carboxílico (270 mg, 0.390 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.04 min; sin ionización.

Etapa 4: 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carboxilato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo P, Etapa 4, se preparó 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carboxilato de metilo (172 mg, 100 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carboxílico (160 mg, 0.422 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.60 min; EM *m/z*: 407 $[M+H]^+$.

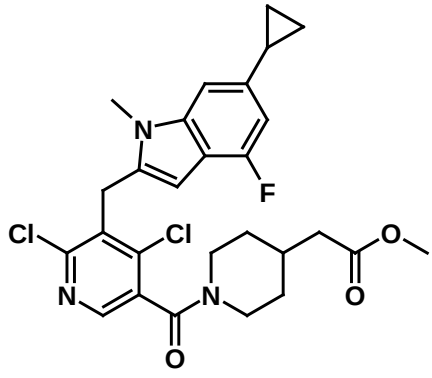
Etapa 5: ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carboxílico



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carboxílico (125 mg, 46 %) a partir de 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-

carboxilato de metilo (200 mg, 0.491 mmol). CL/EM (Método i) : T_r = 2.17 min; sin ionización.

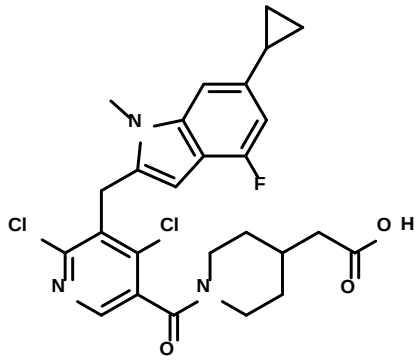
Etapa 6: 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 6, se preparó 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo (80 mg, 38 %) a partir de ácido 4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carboxílico (120 mg, 0.305 mmol) y clorhidrato de (4-piperidil)acetato de metilo (76 mg, 0.397 mmol).

CL/EM (Método i) : T_r = 2.49 min; EM *m/z*: 532 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 8.44 y 8.40 (s, 1H) ; 7.05 (s, 1H) ; 6.50 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H) ; 5.59 (d, *J*= 17 Hz, 1H) ; 4.48 (m, 1H) ; 4.38 (m, 2H) ; 3.81 (s, 3H) ; 3.59 (s, 3H) ; 3.39 (m, 1H) ; 3.08 (m, 1H) ; 2.83 (m, 1H) ; 2.27 (m, 1H) ; 2.03 (m, 3H) ; 1.75 (m, 1H) ; 1.40 (m, 1H) ; 1.15 (m, 2H) ; 0.93 (m, 2H) ; 0.70 (m, 2H).

Etapa 7: ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético



Usando un procedimiento similar al Ejemplo A, Etapa 5, se preparó ácido 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acético (65 mg, 83 %) a partir de 2-[1-[4,6-dicloro-5-[(6-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]piridin-3-carbonil]-4-piperidil]acetato de metilo (80 mg, 0.15 mmol).CL/EM (Método g) : T_r = 1.72 min; EM *m/z*: 518 $[M+H]^+$; ^1H RMN ((DMSO-d_6, 300Mhz): δ = 12.1 (m ancho, 1H) ; 8.47 y 8.40(s, 1H) ; 7.05 (s, 1H) ; 6.50 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H) ; 5.61 y 5.56 (s, 1H) ; 6.38 (m, 1H) ; 4.35 (s, 2H) ; 3.80 (s, 3H) ; 3.39 (m, 1H) ; 3.05 (m, 1H) ; 2.84 (m, 1H) ; 2.15 (m, 2H) ; 1.99 (m, 2H) ; 1.78 (m, 1H) ; 1.60 (m, 1H) ; 1.18 (m, 2H) ; 0.90 (m, 2H) ; 0.65 (m, 2H).

Actividad biológica

La selección primaria se realizó mediante ensayos de transactivación transitoria. Estos ensayos basados en células se llevaron a cabo usando células Cos-7 transfectadas con un plásmido de expresión de receptor RORγ-Gal4 humano quimérico y un plásmido indicador Luc 5Gal4 pGL3 TK. Las transfecciones se realizaron por un agente químico (Jet PEI). Las células transfectadas se distribuyeron en placas de 384 pocillos y se

dejaron recuperar durante 24 h. A continuación, se eliminó el medio de cultivo y se añadió medio recién preparado que contenía los compuestos a ensayar (concentración final en el intervalo de 10^{-4} M a 3 10^{-10} M). Después de una incubación durante la noche, se midió la expresión de luciferasa añadiendo SteadyGlo de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega). Se usó T0901317 a 10^{-5} M como referencia. Los resultados se expresaron como la inducción en veces en comparación con el nivel inicial o como el porcentaje de actividad en comparación con las referencias tomadas como el 100 % (inicial) o el 0 % (T0901317). Las curvas dosis-efecto y la CI_{50} se calcularon usando el software Assay Explorer (MDL).

La CI_{50} para los diferentes ejemplos se indican en la tabla utilizando las siguientes categorías:

A: CI_{50} <0.1 µM; B: 0,1 µM <CI_{50} <0.5 µM; C: 0.5 µM < CI_{50} < 1 µM;

D: 1 µM <CI_{50} < 10 µM; E: CI_{50} >10 µM.

Ejemplo	CI_{50}		Ejemplo	CI_{50}		Ejemplo	CI_{50}
A	A		B-19	A		DP-2	A
A1	A		B-20	A		DP-3	A
A1-11	A		B-21	A		DU	A
AP-6	A		B-22	A		DU1-1	A
AQ-3	A		B-23	A		DU1-2	A
AQ-4	A		B-24	A		DV	A
AQ-5	A		B-25	A		DW	A
B	A		B-26	A		DX	A

B-1	A		GH	A		DY	A
B-2	A		BH-2	B		DZ	A
B-3	B		C	D		E	B
B-4	B		CZ-1	B		EA	A
B-5	B		CZ-1A	B		EB	A
B-6	A		CZ-2	A		EC	A
B-7	A		CZ-3	B		ED	A
B-8	A		D	A		EE	A
B-9	A		D-1	A		EF	A
B-10	D		D-2	A		EG	A
B-11	B		D-3	D		EG-1	A
B-12	D		DD-1	A		EG-2	A
B-13	B		DH1-1	A		EH	A
B-14	B		DH1-2	A		EH-1	B
B-15	D		DJ1-1	A		EI	A
B-16	B		DJ1-2	A		EI-1	A
B-17	A		DJ1-3	A		EI-2	A
B-18	A		DP-1	A		EI-3	A
EI-4	A		FE-3	A		GF	A
EI-5	A		FE-4	A		GG	A
EI-6	A		FF	A		GI	A
EI-7	A		FF-1	A		GK	A
EJ-2	A		FF-2	A		GN	A
EJ-3	A		FG	A		G1	B

EK	A		FH	A		H	D
EL	A		FI	A		I	B
EL-1	A		FI-1	A		J	A
EM	A		FI-2	A		K	B
EN	A		FI-3	A		K1	B
EO	A		FJ	A		L	A
EP	A		FK	A		L-1	B
EQ	A		FL	A		L-2	B
ER	A		FM	A		L-3	B
ES	A		FN	A		L-4	B
ET	A		FO	A		L-5	C
EU	B		FP	A		M	B
EV	A		FQ	A		N	C
EW	B		FR	A		O	B
EX	A		FS	A		P	B
EY	A		FT	A		C	B
EZ	A		FU	A		R	A
F	A		FV	A		S	A
F1-1	A		FW	B		T	B
F1-2	A		FX	B		U	A
F1-3	A		FY	S		V	A
FA	A		FZ	A		W	B
FB	A		G	A		X	D
FC	A		GA	A		Y	D

FD	A		GB	A		Y1	B
FE	A		GC	A		Z	D
FE-2	A		GE	B		AA	A
AA-1	A		AA-36	A		AP	A
AA-2	A		AA-37	A		AP-1	A
AA-3	A		AA-39	B		AQ	A
AA-4	A		AA-40	B		AQ-1	A
AA-5	B		AB	B		AQ-2	B
AA-6	B		AC	B		AR	D
AA-7	A		AD	B		AS	D
AA-8	A		AE	B		AT	B
AA-9	B		AF	B		AU	B
AA-10	B		AF1	C		AV	B
AA-11	A		AG	B		AW	A
AA-12	B		AG1	C		AX	A
AA-13	B		AH	C		AY	A
AA-14	B		AH1	C		AZ	A
AA-15	B		AI	B		BA	A
AA-16	B		AI1	A		BB	C
AA-17	A		AJ	B		BC	B
AA-18	A		AJ1	B		BD	D
AA-19	B		AK	B		BE	B
AA-20	B		AK1	B		BF	B
AA-21	B		AL	A		BF-1	A

AA-22	B		AL1	B		BF-2	B
AA-23	C		AM	D		BF-3	C
AA-24	B		AM-1	C		BF-4	B
AA-25	B		AM-2	D		BF-5	D
AA-26	B		AM-3	B		BG	C
AA-27	A		AN	A		BH	A
AA-28	A		AN-1	C		BI	D
AA-29	A		AN-2	A		BJ	B
AA-30	A		AN-3	A		BJ-1	D
AA-31	A		AN-4	A		BJ-2	D
AA-32	B		AN-5	A		BJ-3	C
AA-35	A		AO	A		BJ-4	D
BJ-5	B		BJ-39	D		BV	NT
BJ-6	C		BJ-40	B		BW	B
BJ-7	D		BJ-41	B		BW-1	B
BJ-8	A		BJ-42	B		BW-2	B
BJ-9	B		BJ-43	D		BW-3	B
BJ-10	A		BJ-44	C		BW-4	B
BJ-11	B		BK	D		BW-5	B
BJ-12	A		BL	D		BW-6	B
BJ-13	B		BM	D		BW-7	B
BJ-14	B		BN	B		BW-8	B
BJ-15	B		BN-1	NT		BW-9	B
BJ-16	B		BN-2	C		BW-10	B

BJ-17	A		BN-3	B		BW-11	B
BJ-18	A		BN-4	C		BW-12	C
BJ-19	B		BN-5	D		BW-13	B
BJ-20	B		BN-6	B		BW-14	B
BJ-21	B		BN-7	B		BW-15	B
BJ-22	B		BN-8	B		BW-16	D
BJ-24	C		BN-9	D		BW-17	B
BJ-25	C		BN-10	D		BW-18	C
BJ-26	D		BN-11	C		BX	C
BJ-27	D		BN-12	B		BY	D
BJ-28	D		BN-13	C		BZ	B
BJ-29	D		BN-14	D		CA	B
BJ-30	B		BN-15	D		CB	B
BJ-31	D		BN-16	C		CC	D
BJ-32	C		BN-17	D		CD	D
BJ-33	B		BO	C		CE	B
BJ-34	B		BP	D		CF	C
BJ-35	B		BR	B		CG	C
BJ-36	B		S A	B		CH	A
BJ-37	B		BT	D		CI	D
BJ-38	B		BU	A		CJ	D
CK	D		CT-7	A		DD	B
CL	A		CT-8	A		DE	A
CL	B		CT-9	B		DF	B

CL-1	A		CT-10	B		DG	A
CL-2	A		CT-11	B		DH	A
CM	A		CU	B		DI	A
CM1	A		CV	C		DJ	A
CO	D		CV-1	D		DK	B
CP	D		CV-2	C		DL	A
CQ	D		CV-3	C		DM	B
CR	B		CV-4	D		DN	A
CS	D		CV-5	B		DO	A
CT	B		CV-6	B		DP	A
CT-1	B		CW	B		DQ	A
CT-2	B		CY	D		DR	A
CT-3	A		CZ	A		DS	A
CT-4	E		DA	D		DT	A
CT-5	C		DB	D			
CT-6	A		DC	D			

Los compuestos de la invención también se analizaron en el **modelo IL-23 de Dermatitis Psoriasiforme:** Se alojaron ratones hembra C57BL/6, 18-22 g (Charles River Labs) en una instalación aprobada por AAALAC en condiciones libres de patógenos específicas y se les proporcionó comida y agua *ad libitum*. A los animales se les inyectó (oreja; intradérmica) 1 μg de IL-23 murino recombinante los días 0, 1, 2 y 3 bajo anestesia (isoflurano). El día 4, los animales se sacrificaron humanitariamente y las muestras de plasma y de oreja se cosecharon para su exposición a fármacos y/o

criterios de valoración modelo. Los animales también recibieron vehículo (hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5 %/Tween 80 al 0.02 % en agua) o el compuesto de ensayo se suspendió en el vehículo diariamente por sonda oral, hasta que finalizó el estudio. Los compuestos de esta invención dieron una reducción >50 % en la inflamación de la oreja con respecto al control de vehículo dosificado por vía oral a >1 mg/kg.