

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 580**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 521/00** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2009 E 12163813 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2476680**

54 Título: **Piridoindoles sustituidos con (1-Azinona)**

30 Prioridad:

**11.01.2008 US 20530 P**

**29.04.2008 US 48677 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**27.11.2014**

73 Titular/es:

**ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC. (100.0%)**  
**26 Corporate Circle**  
**Albany, NY 12203, US**

72 Inventor/es:

**GUZZO, PETER;**  
**SURMAN, MATTHEW DAVID;**  
**HENDERSON, ALAN JOHN;**  
**JIANG, MAY XIAOWU;**  
**HADDEN, MARK;**  
**GRABOWSKI, JAMES y**  
**USYATINSKY, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 523 580 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Piridoindoles sustituidos con (1-Azinona)

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con piridoindoles sustituidos antagonistas selectivos del receptor de hormona concentradora de melanina humana (MCH<sub>1</sub>) que son útiles para el tratamiento de la obesidad, con composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y con compuestos para uso en métodos para el tratamiento de obesidad, ansiedad, depresión y trastornos psiquiátricos en un mamífero.

Antecedentes de la invención

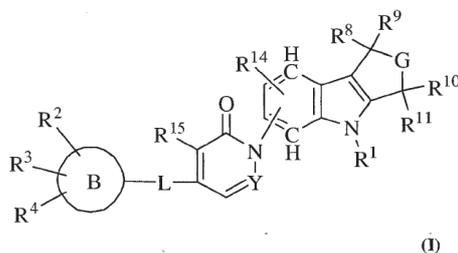
10 La obesidad y la multitud de comorbilidades asociadas con la obesidad tales como diabetes, dislipidemia, enfermedad cardíaca, coronaria y ciertos cánceres son una preocupación principal para la salud pública. Las terapias farmacéuticas disponibles actualmente para el tratamiento de la obesidad tienen eficacia limitada y efectos secundarios que limitan su uso. Así, hay una necesidad médica significativa para una mejor farmacoterapia para la obesidad.

15 La hormona concentradora de melanina (MCH) ha sido identificada como un péptido orexigénico que ejerce un efecto sobre la ingesta de alimentos y la regulación del peso corporal. La MCH es un neuropéptido de 19 aminoácidos cíclicos expresado en la zona incerta y en el hipotálamo lateral en respuesta tanto a la restricción de energía como a la deficiencia leptina. La MCH es conocida por estimular la alimentación cuando se inyecta en el ventrículo lateral de ratas y el ARNm para la MCH es superregulado en el hipotálamo de ratones genéticamente obesos (ob/ob) y en animales de control con ayuno y ob/ob. Además, los animales tratados con la MCH muestran incrementos en los niveles de glucosa, insulina y leptina, imitando el síndrome metabólico humano (Gomori, A. Chronic infusion of MCH causes obesity in mice Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 284, E583, 2002). Los ratones que carecen de MCH son hipofágicos y delgados con rata metabólica incrementada, mientras que los animales que sobreexpresan la MCH ganan peso en exceso en dietas tanto estándar como altas en grasa. Se cree que la MCH tiene efectos sobre otras funciones del sistema nervioso también (Rocks, L. L. Biological Examination of Melanin Concentrating Hormone 1: Multi-tasking from the hypothalamus Drug News Perspect 19(5), 273, 2006). Un receptor acoplado con la proteína G huérfano (GPCR) fue identificado recientemente como un receptor para la MCH. La perturbación del enlace entre la MCH y el receptor de MCH, esto es, antagonismo para MCH, debe ser usada así para contrarrestar los efectos de la MCH (McBriar, M. D. Recent advances in the discovery of melanin-concentrating hormone receptor antagonists Curr. Opin. Drug Disc. & Dev. 9(4), 496, 2006).

25 La WO 2007/141200 divulga novedosos derivados de piridinona sustituidos con N-arilo y N-heteroarilo para uso en enfermedades mediadas por MCH-1.

30 Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención, se provee un compuesto de fórmula (I)



en donde

R<sup>1</sup> es H alquilo opcionalmente sustituido;

35 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo, -CF<sub>3</sub>, y -CN;

G es -CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-NR<sup>5</sup>- o -NR<sup>5</sup>-CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

R<sup>5</sup> es H, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -C(=O)-R<sup>6</sup>, -C(=O)-O-R<sup>7</sup>, o -C(=O)-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno alquilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H alquilo opcionalmente sustituido;

Y es CH o N;

5 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son cada uno independientemente H o halógeno;

L es -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o un enlace; y

B es arilo o heteroarilo o cicloalquilo;

con la condición de que, cuando L es un enlace directo, B no puede ser heteroarilo no sustituido o heteroarilo monosustituido con flúor.

10 Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, los compuestos representados por la fórmula (I) anterior pueden ser derivados sustituidos bien sea de tetrahidro-β-carbolina, donde G es -CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-NR<sup>5</sup>-, o de tetrahidro-γ-carbolina, donde G es -NR<sup>5</sup>-CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-. En algunas realizaciones de la invención, G es -CH<sup>2</sup>-NR<sup>5</sup>-; en otras realizaciones, G es -NR<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>-. De acuerdo con algunas realización de la invención, R<sup>1</sup> es H.

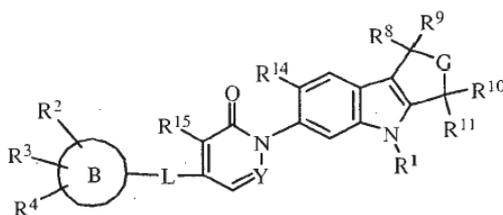
15 De acuerdo con otras realizaciones de la invención, R<sup>1</sup> es alquilo, por ejemplo metilo o etilo.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R<sup>5</sup> es H. en otras realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es seleccionado entre metilo, etilo, 2-propilo, 2-hidroxi etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo y (S)-pirrolidin-2-ilmetilo. En otras realizaciones, R<sup>5</sup> es heterociclo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es seleccionado entre piperidin-4-ilo y 1-metilpiperidin-4-ilo. En otras realizaciones, R<sup>5</sup> es -C(=O)-R<sup>6</sup>. En otras realizaciones, R<sup>5</sup> es -C(=O)-O-R<sup>7</sup>.

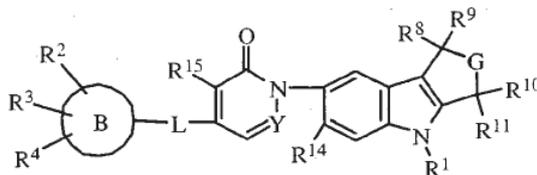
20

En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, metilo, 2-propilo, 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, y dimetilaminometilo. En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, pirrolidin-3-ilo, (R)-pirrolidin-2-ilo, (S)-pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, (R)-1-metilpirrolidin-2-ilo y (S)-1-metilpirrolidin-2-ilo.

25 De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el compuesto tiene la estructura



De acuerdo con otras realizaciones de la invención, el compuesto tiene la estructura



30 De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, la L es un enlace. De acuerdo con otras realizaciones de la invención L es -CH<sub>2</sub>-O. De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, L es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. De acuerdo con otras realizaciones de la invención, L es -CH=CH-.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, B es arilo, por ejemplo fenilo. De acuerdo con otras realizaciones de la invención, B es heteroarilo, por ejemplo piridinilo. En algunas realizaciones, B es piridin-2-ilo o piridin-3-ilo. En otras realizaciones, B es piridazinilo, por ejemplo, piridazin-3-ilo. En algunas otras realizaciones, B es pirimidinilo, por ejemplo, pirimidin-5-ilo o pirimidin-2-ilo. De acuerdo con otras realizaciones de la invención, B es cicloalquilo, por ejemplo, ciclohexilo.

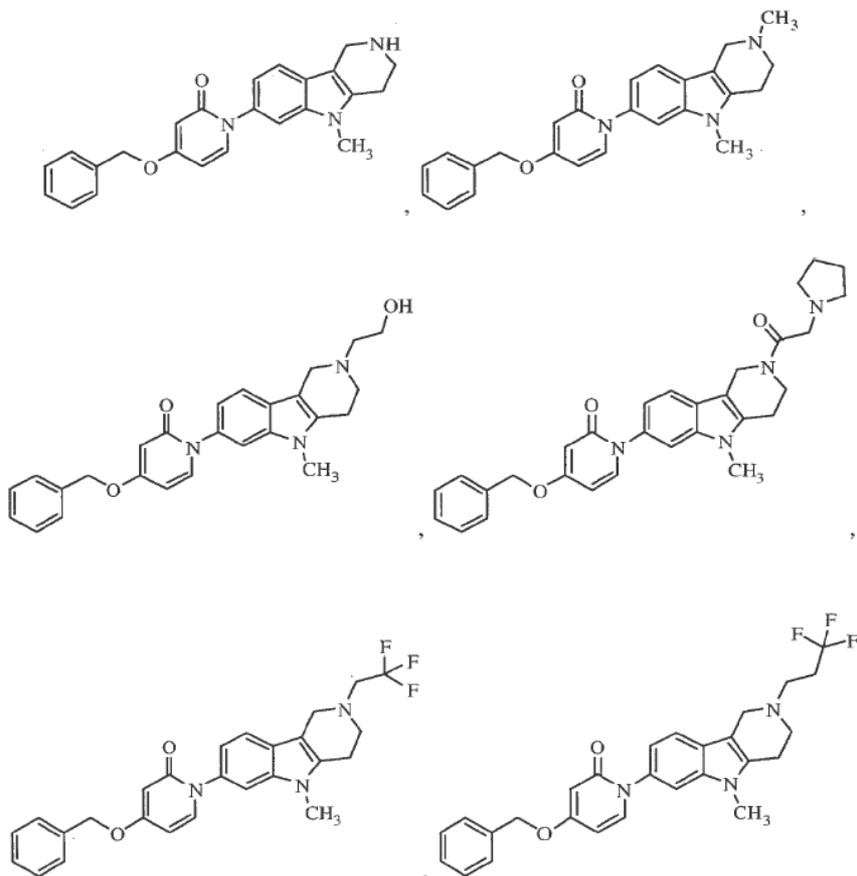
5 De acuerdo con alguna realización de la invención,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno H. De acuerdo con otras realizaciones de la invención, dos de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son H, y el otro de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es seleccionado entre trifluorometilo, cloro, fluoro, metilo, metoxi and metanotio.

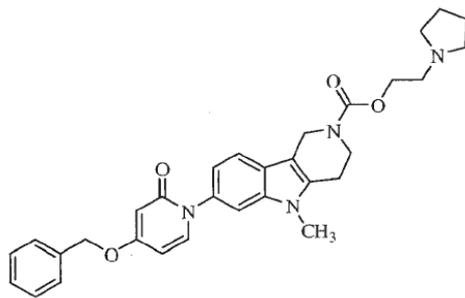
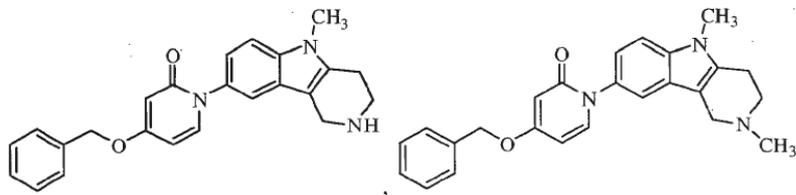
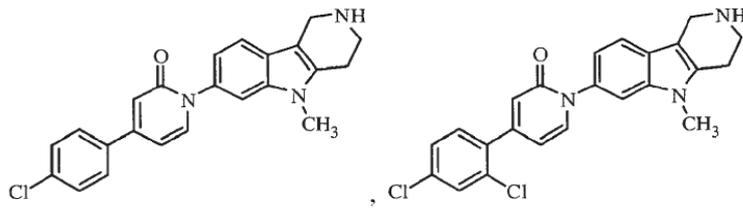
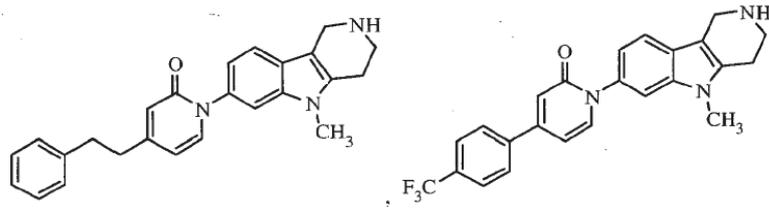
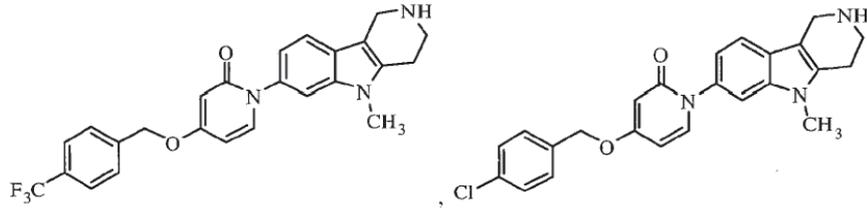
10 De acuerdo con otras realizaciones de la invención, uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es H, otro de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es Cl, y el tercero de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es F, Cl o metoxi. De acuerdo con otras realizaciones de la invención, uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es H, otro de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es F, y el tercero de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es metoxi. De acuerdo con otras realizaciones de la invención, uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es H, otro de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es metoxi, y el tercero de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es metilo.

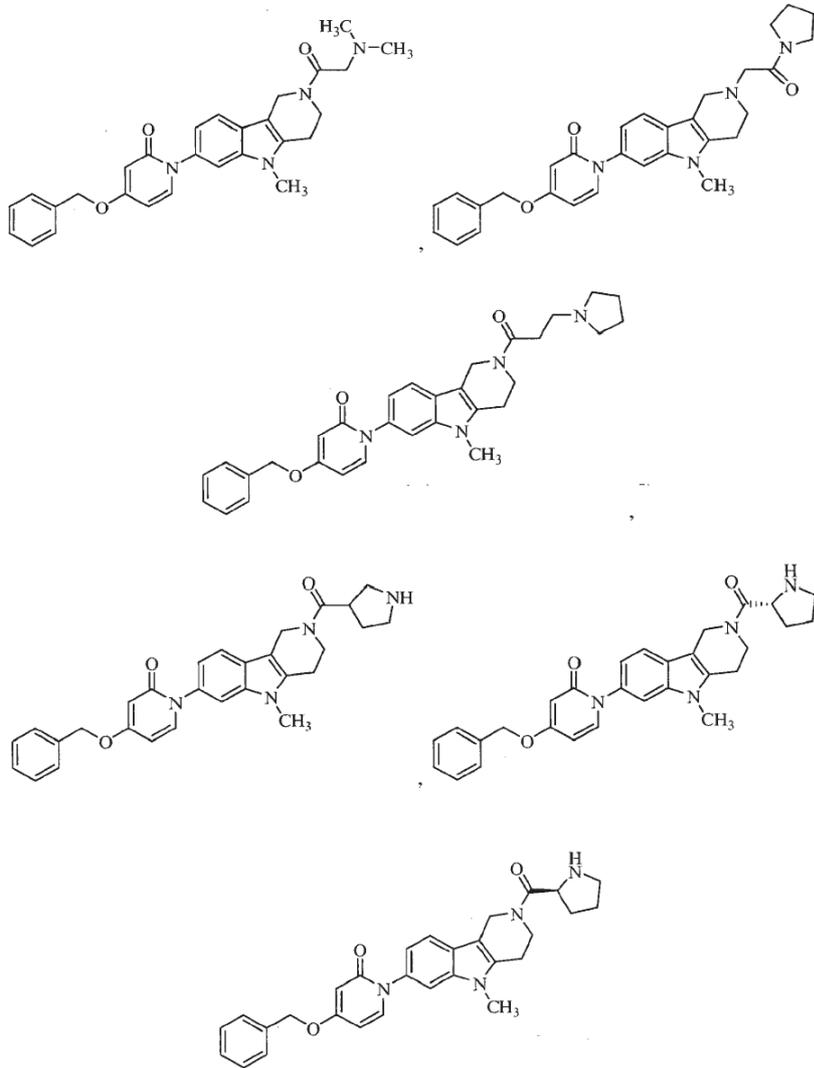
15 De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, B junto con  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , es seleccionado entre fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilo, 5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, ciclohexilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, pirimidin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 4-metoxifenilo, 4-metanotiofenilo y 4-metoxi-2-metilfenilo.

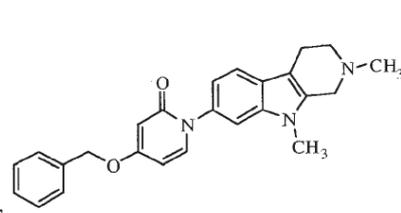
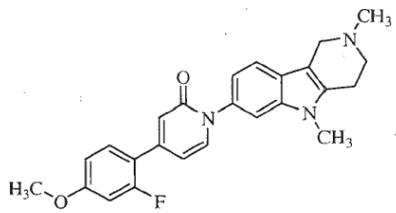
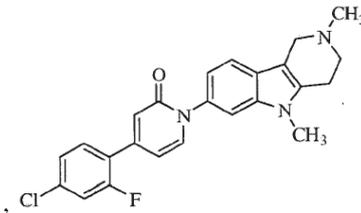
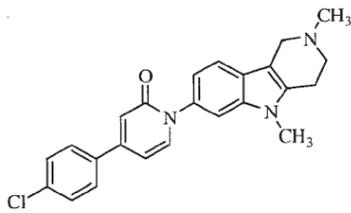
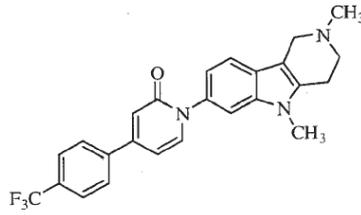
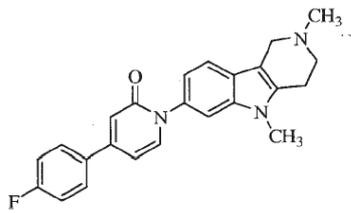
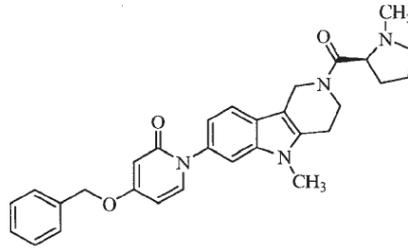
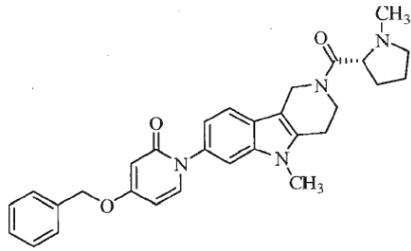
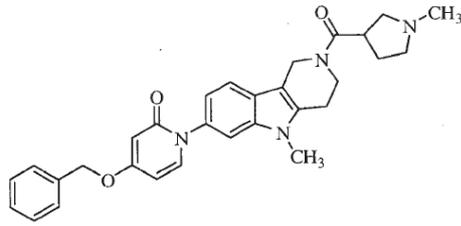
20 De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, al menos uno de  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{19}$  y  $R^{20}$  es H. En otras realizaciones, al menos uno de  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{19}$  y  $R^{20}$  es alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, o hidroximetilo.

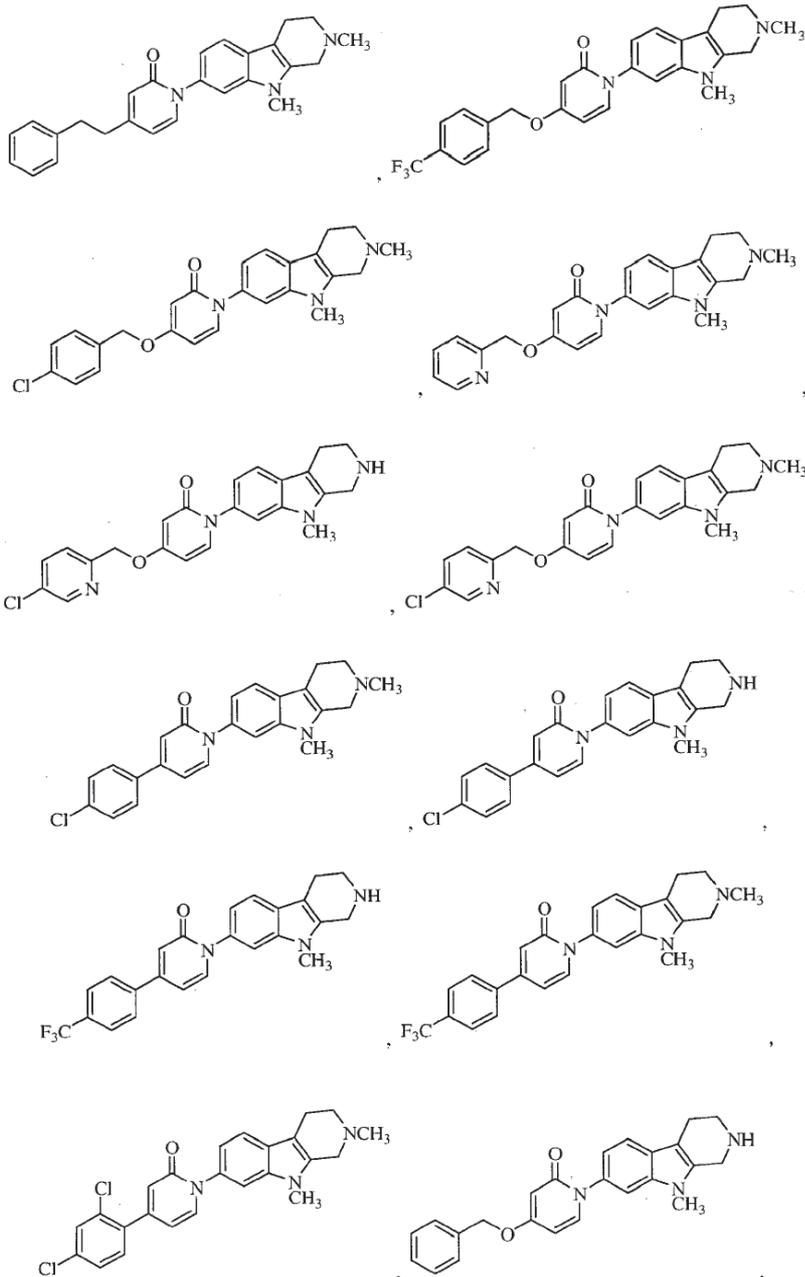
De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el compuesto es seleccionado entre

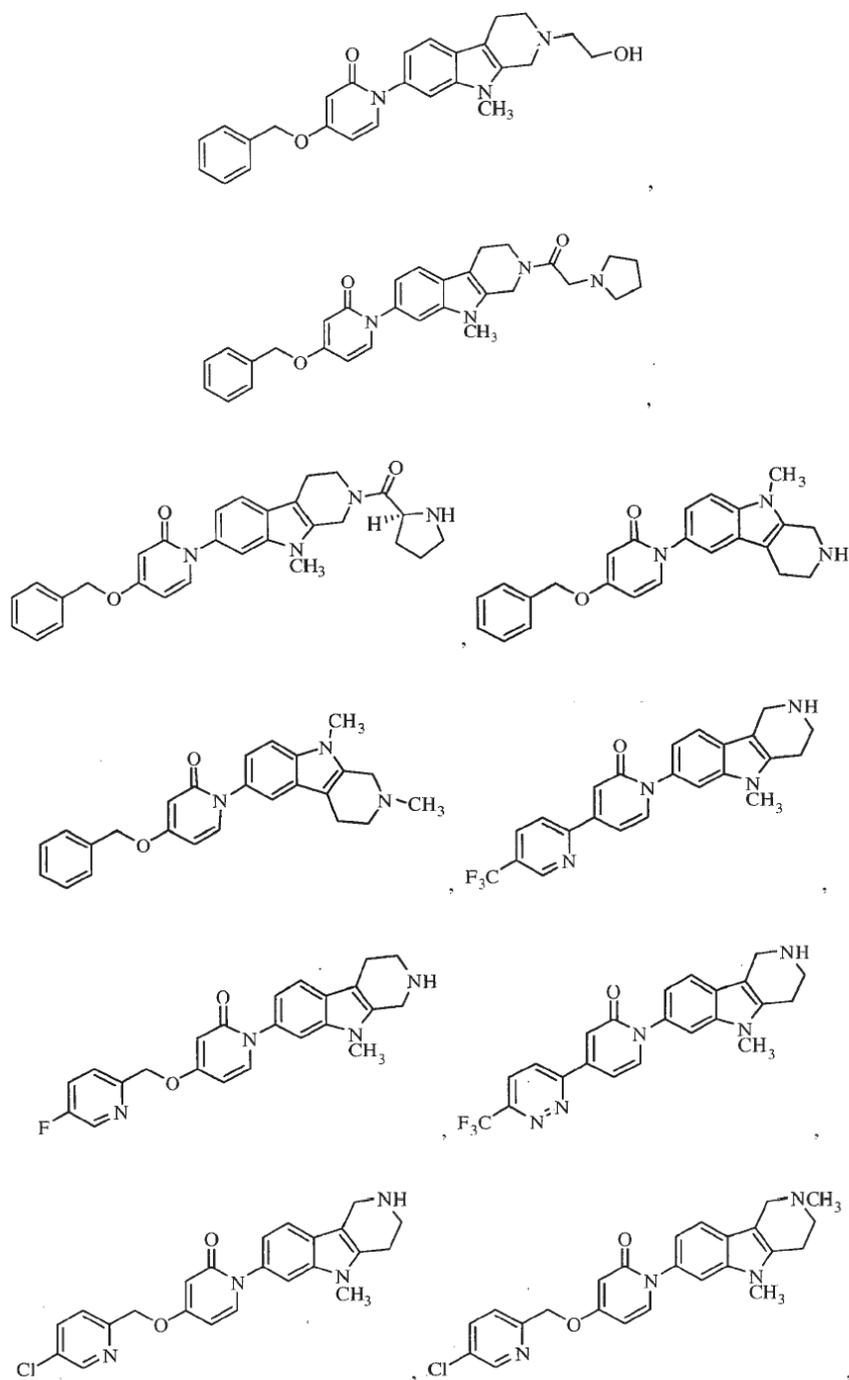


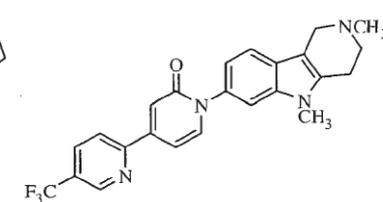
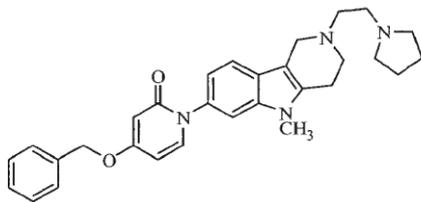
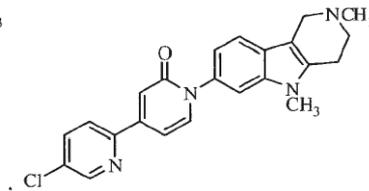
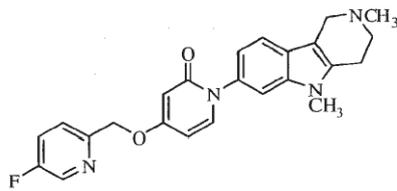
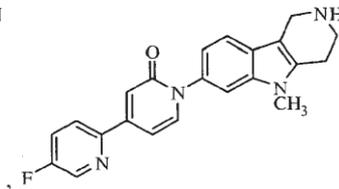
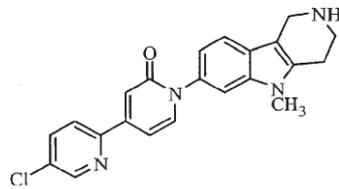
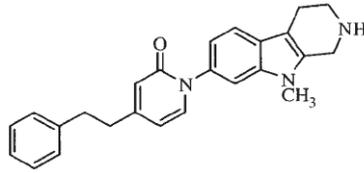
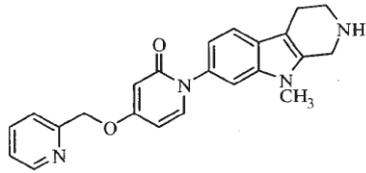
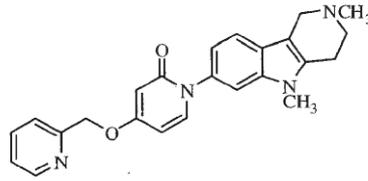
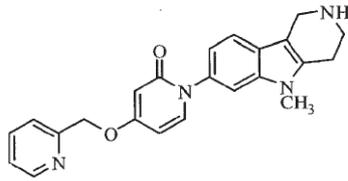


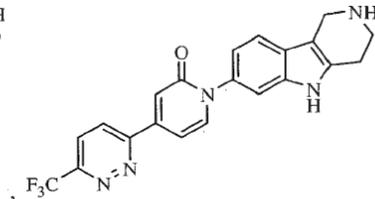
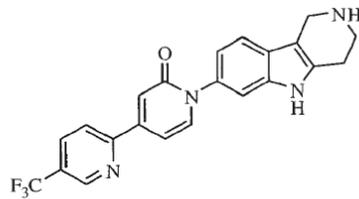
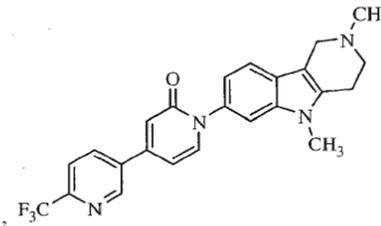
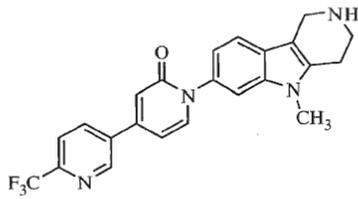
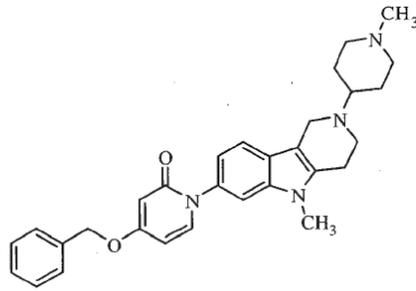
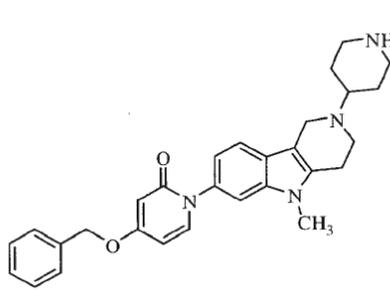
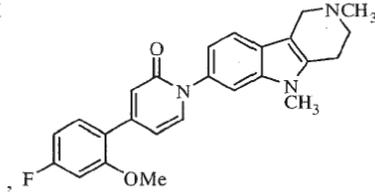
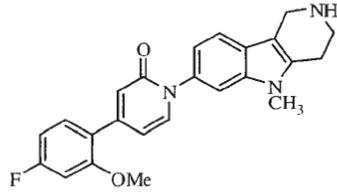
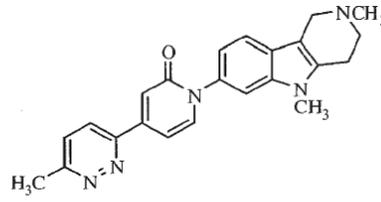
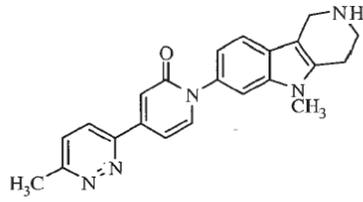


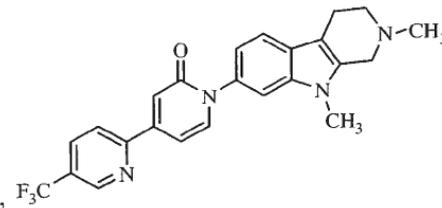
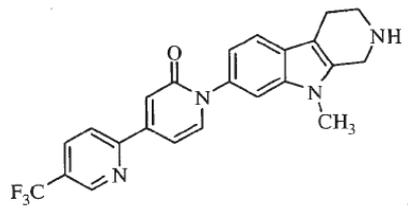
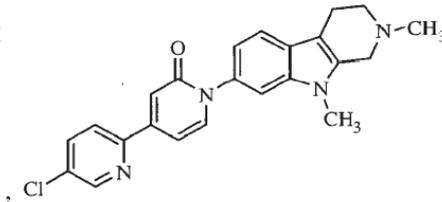
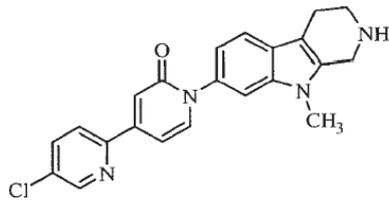
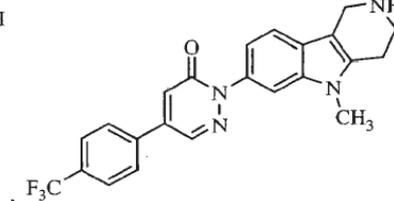
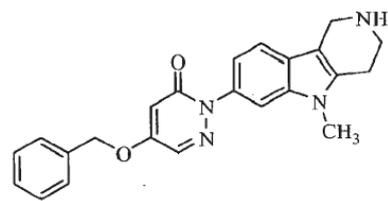
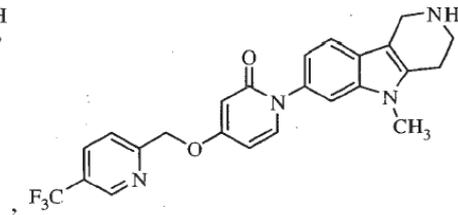
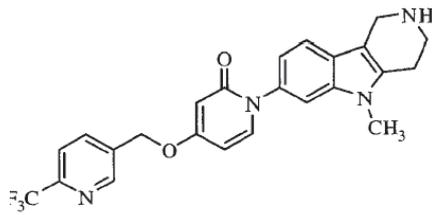
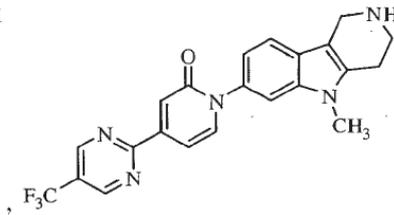
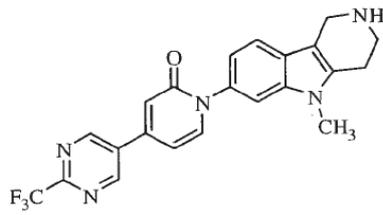


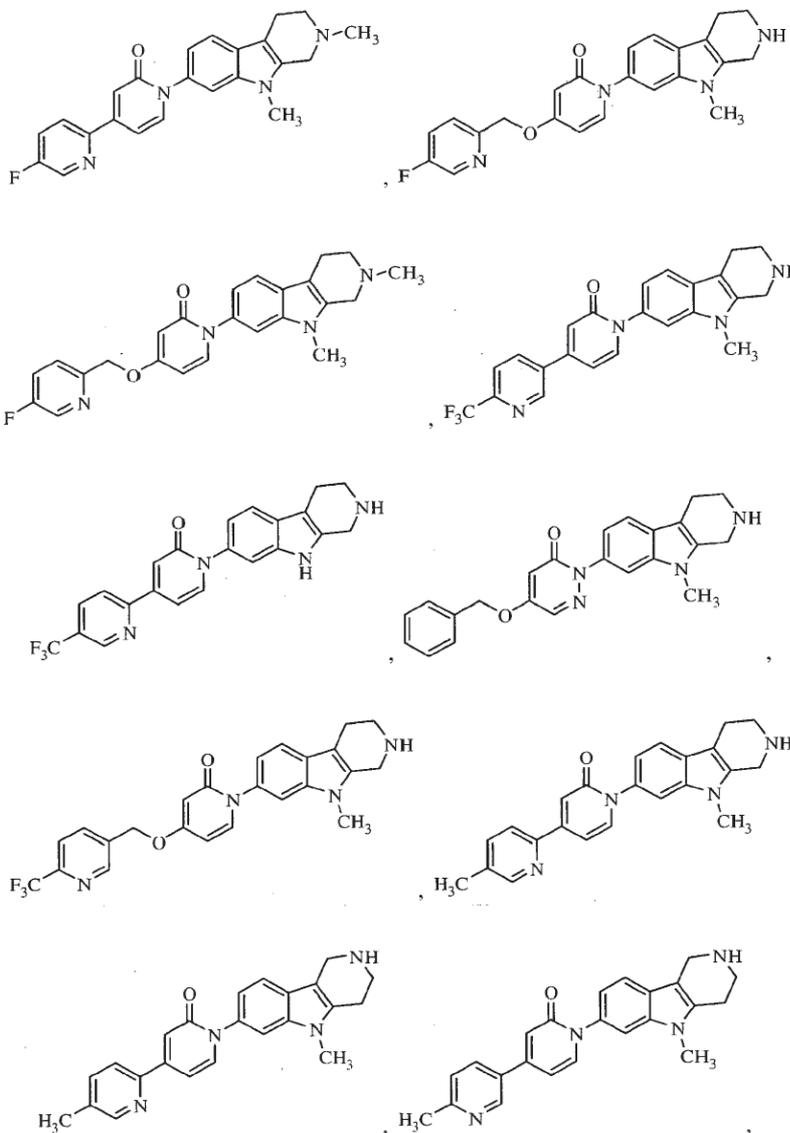


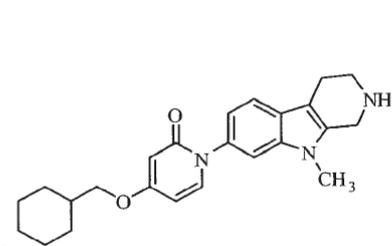
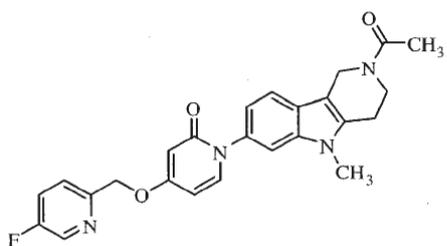
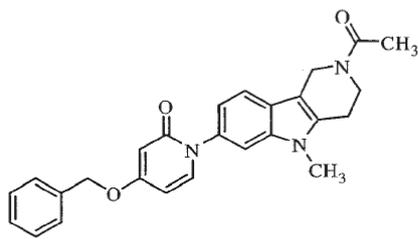
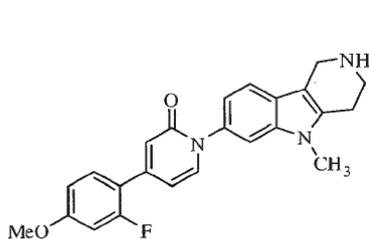
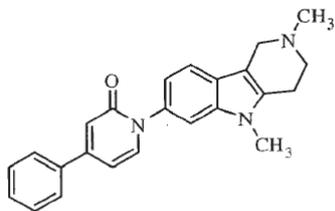
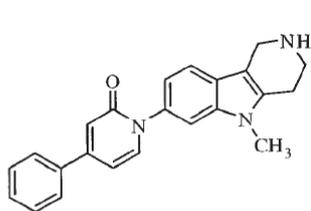
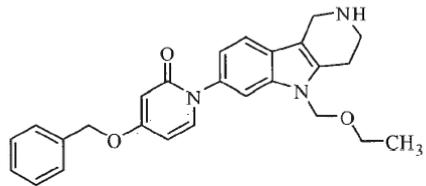
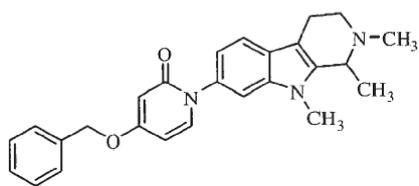
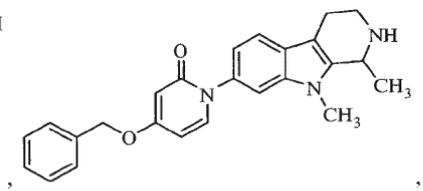
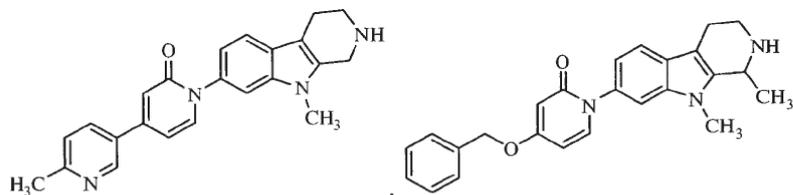


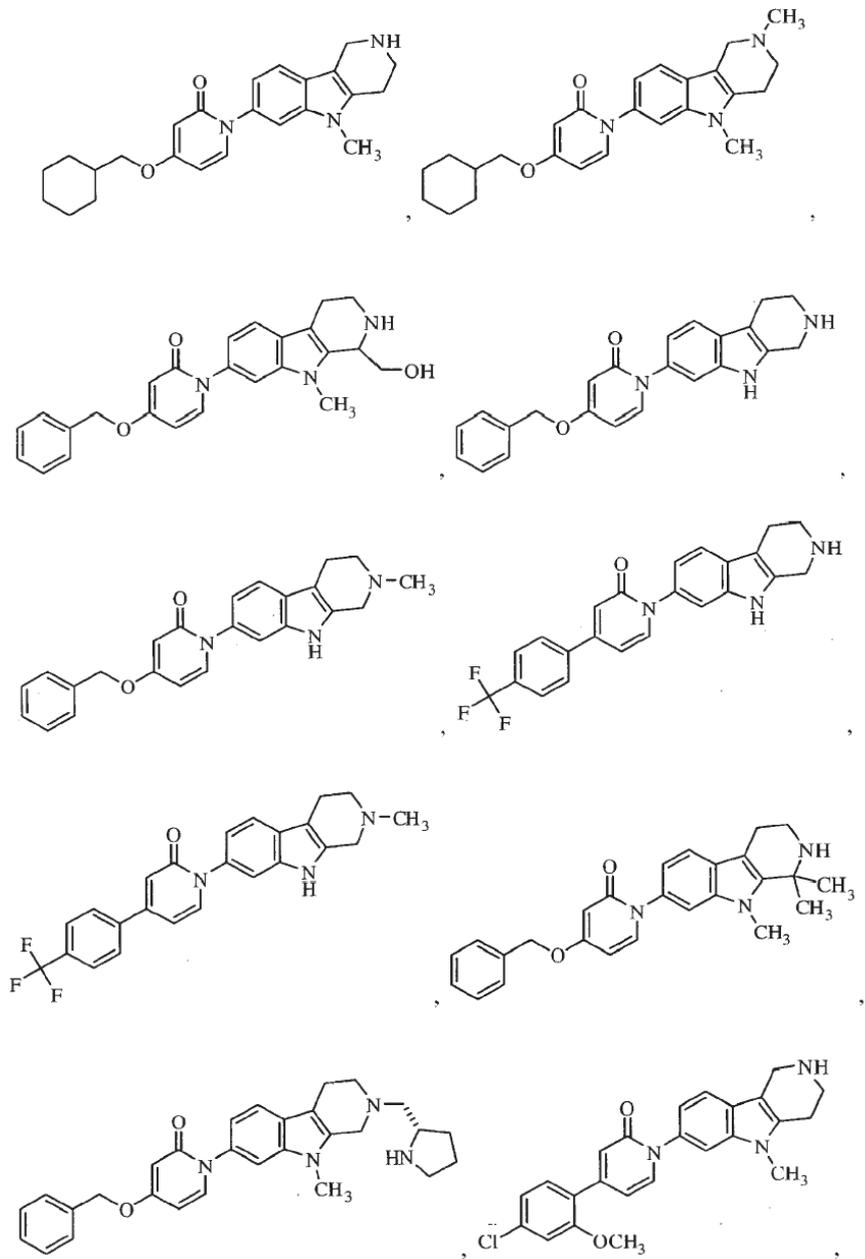


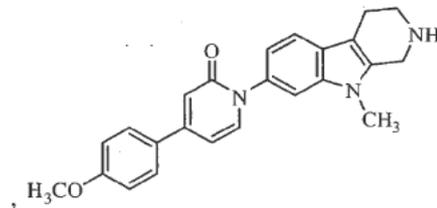
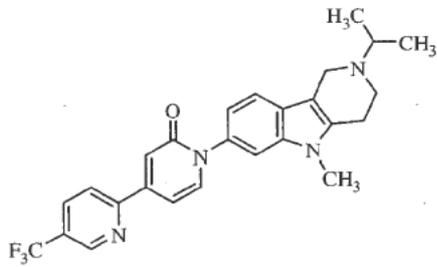
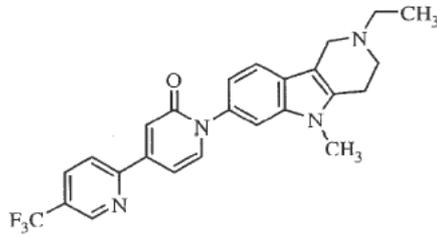
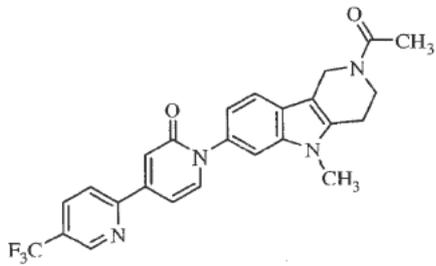
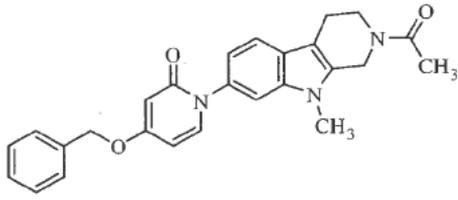
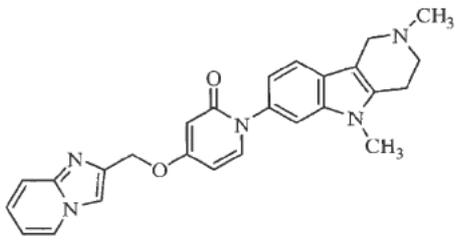
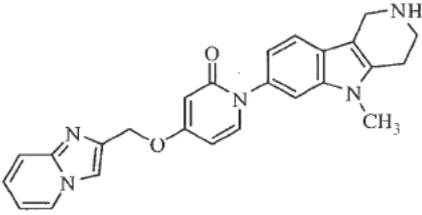
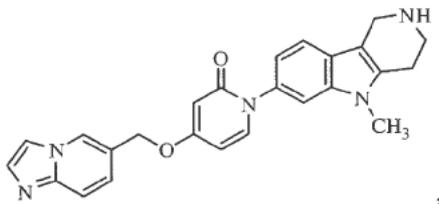
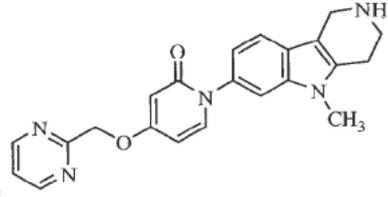
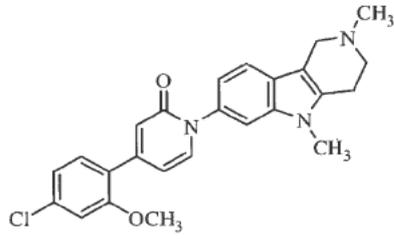


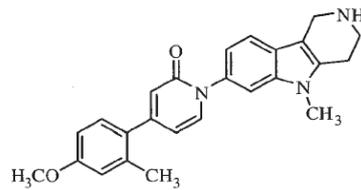
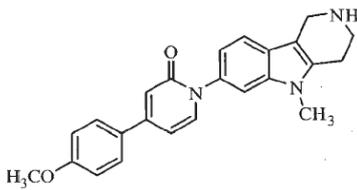
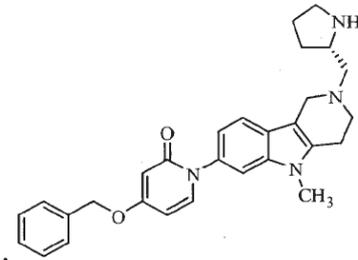
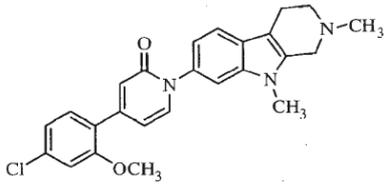
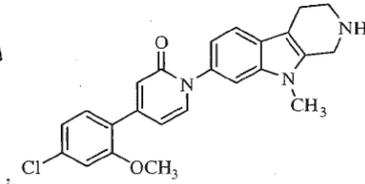
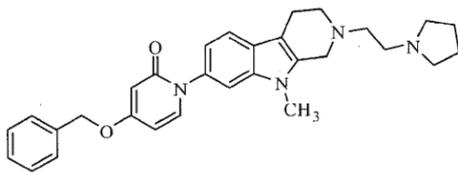
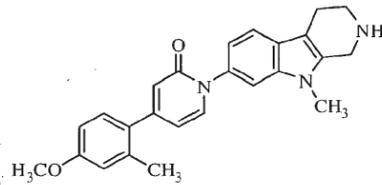
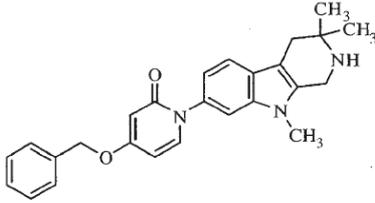
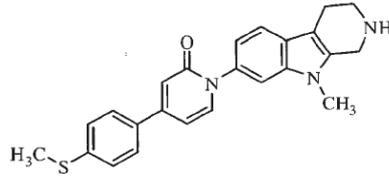
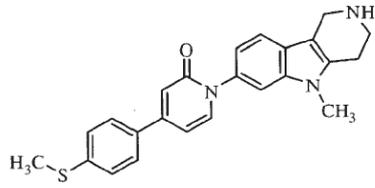


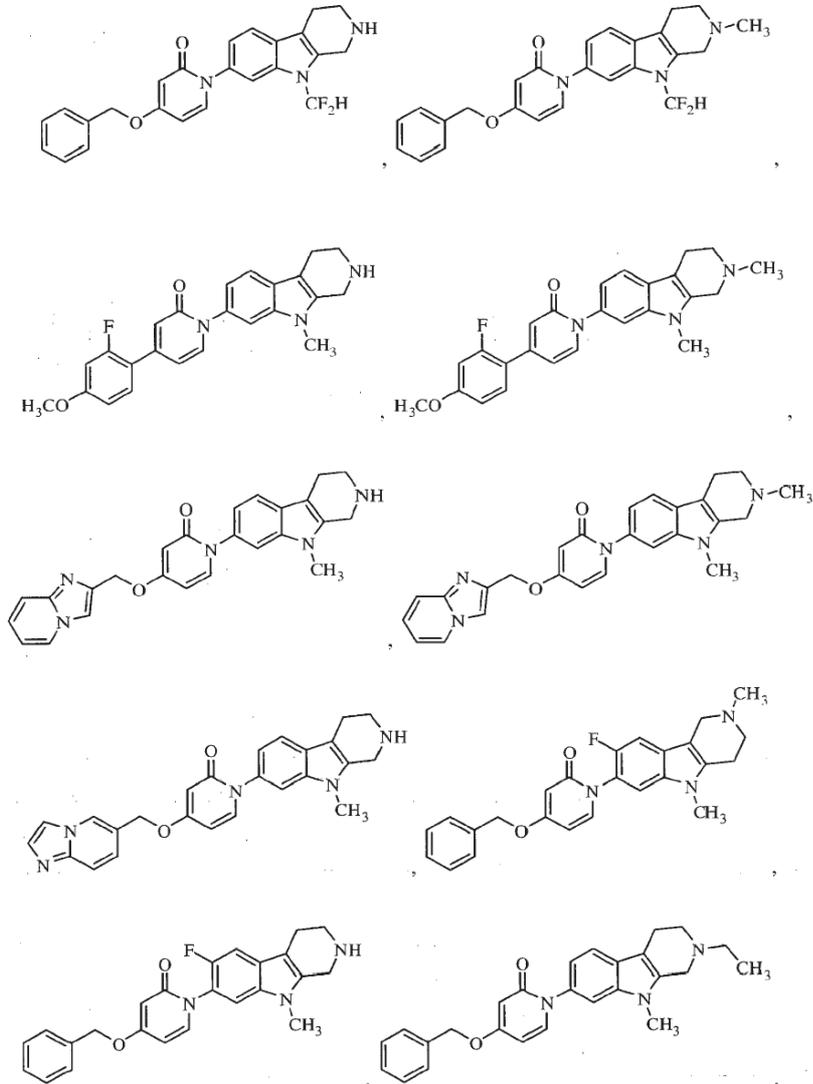


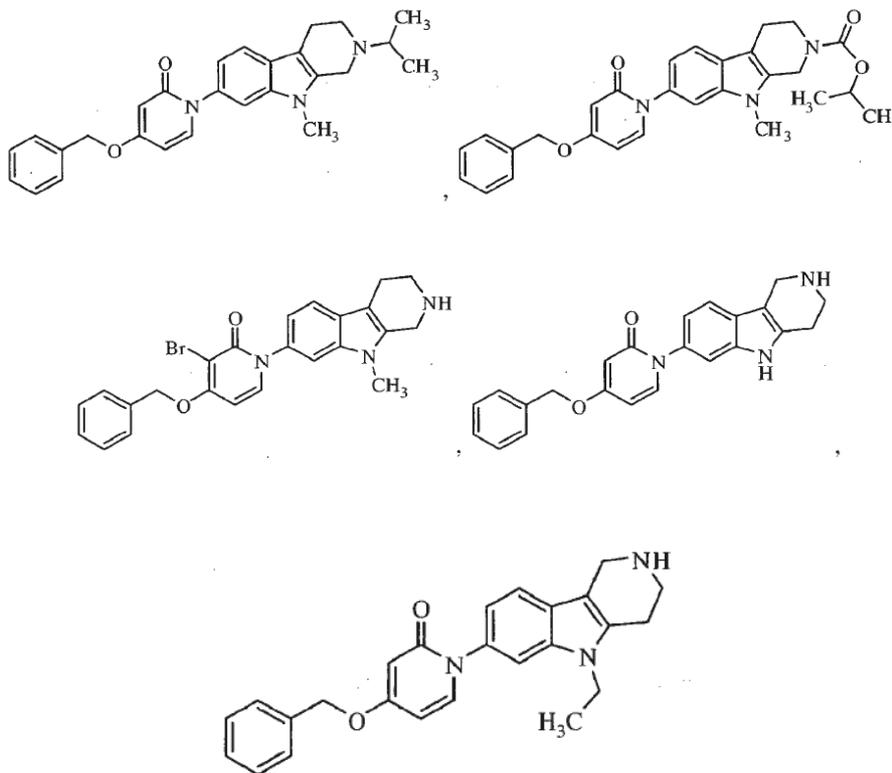




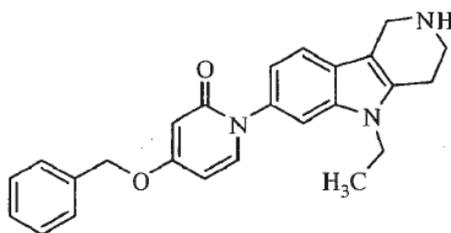








y



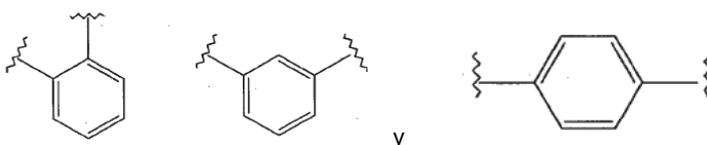
- 5 De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones la sal es una sal de HCl. También se provee, de acuerdo con realizaciones de la invención, una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe aquí, y un vehículo, excipiente o diluyente del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 10 También se provee, de acuerdo con realizaciones de la invención, un compuesto para uso en un método para tratar la obesidad, que comprende administrar a un paciente que requiere reducción de obesidad una cantidad efectiva reductora de la obesidad de un compuesto como se describe aquí.
- También se provee, de acuerdo con realizaciones de la invención, un compuesto para uso en un método para tratar la ansiedad, comprendiendo la administración a un paciente que requiere de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe aquí.
- 15 También se provee, de acuerdo con realizaciones de la invención, un compuesto para el uso de un método para tratar la depresión, que comprende administrar a un paciente que requiere de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe aquí.
- También se provee, de acuerdo con realizaciones de la invención, un compuesto para uso en un método para tratar enfermedad de hígado graso no alcohólico, que comprende administrar a un paciente que requiere tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe aquí.
- 20 También se provee, de acuerdo con realizaciones de la invención, un compuesto para uso en un método para tratar una enfermedad o condición la cual es susceptible de tratamiento con un modulador del receptor MCH<sub>1</sub>, que comprende administrar a un paciente y que requiere del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe aquí.

25

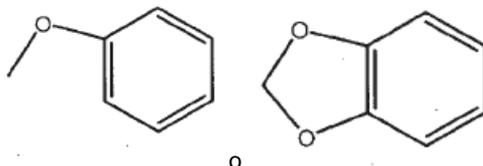
## Definiciones

A lo largo de esta especificación los términos y sus sustituyentes retienen sus definiciones. Se entiende que alquilo incluye estructuras de hidrocarburo lineales, ramificadas o cíclicas y combinaciones de las mismas. Cuando no se restringe de alguna otra manera, el término se refiere a alquilo de 20 o menos carbonos. Alquilo inferior se refiere a grupos alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s- y t-butilo y similares. Cicloalquilo es un subconjunto de alquilo e incluye grupos hidrocarburo cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo, norbornilo, adamantilo y similares.

Hidrocarburos C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>) incluye alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y combinaciones de los mismos. Ejemplos incluyen bencilo, fenilo, ciclohexilmetilo, camforilo y naftileto. El término "fenileno" se refiere a residuos orto, meta o para de las fórmulas:



Alcoxi o alcoxilo se refiere a grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono de una configuración cíclica recta, ramificada y combinaciones de las mismas unida a la estructura original a través de un oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, ciclohexiloxi y similares. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen de 1 a 4 carbonos. Para los propósitos de la presente solicitud de patente alcoxi también incluye metilendioxi y etilendioxi en los cuales cada átomo de oxígeno está enlazado al átomo, cadena o anillo del cual el grupo metilendioxi o etilendioxi está pendiente de tal manera que se forma un anillo. Así, por ejemplo, el fenilo sustituido por alcoxi puede ser, por ejemplo,



Oxaalquilo se refiere a residuos alquilo en los cuales uno o más carbonos (y sus hidrógenos asociados) han sido reemplazados por oxígeno. Ejemplos incluyen metoxipropoxi, 3,6,9-trioxadecilo y similares. El término oxaalquilo es entendido como se comprende en la técnica [véase Naming and Indexing of chemical Substances for Chemical Abstracts, published by the American Chemical Society, 196, but without the restriction of 127(a)], esto es, se refiere a compuestos en los cuales el oxígeno está enlazado a través de un enlace sencillo a sus átomos adyacentes (formando enlaces éter). De la misma forma, tiaalquilo y azaalquilo se refieren a residuos alquilo en los cuales uno o más carbonos han sido reemplazados por azufre o nitrógeno, respectivamente. Ejemplos incluyen etilaminoetilo y metiltiopropilo.

Acilo se refiere a grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono de una configuración cíclica recta, ramificada, saturada, insaturada y aromática y combinaciones de las mismas, unida a la estructura original a través de una funcionalidad carbonilo. Uno o más carbonos en el residuo acilo pueden ser reemplazados por nitrógeno, oxígeno o azufre en tanto el punto de unión al original permanezca en el carbonilo. Ejemplos incluyen formilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, t-butoxicarbonilo, benzoilo, benciloxicarbonilo y similares. Acilo inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos.

Arilo y heteroarilo se refiere a anillos aromáticos o heteroaromáticos, respectivamente, como sustituyentes. Heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, N o S. Ambos se refieren a anillos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros, anillos aromáticos o heteroaromáticos bicíclicos de 9 o 10 miembros y anillos aromáticos o heteroaromáticos tricíclicos de 13 o 14 miembros. Anillos carboxílicos aromáticos de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14 miembros incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina, y fluoreno y los anillos heterocíclicos aromáticos de 5, 6, 7, 8, 9 y 10 miembros incluyen por ejemplo imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirazona, tiazol, furano, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol.

Arilalquilo significa un residuo alquilo unido a un anillo arilo. Ejemplos son bencilo, fenetilo y similares.

Alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, etc., sustituidos se refieren a alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo en donde hasta tres átomos de H en cada residuo son reemplazados con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, carboalcoxi también denominado como alcocarbonil), carboxamido también denominado como alquilaminocarbonil), ciano, carbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi, o heteroariloxi.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Comúnmente la conversión de profármaco a fármaco ocurre por procesos enzimáticos en el hígado o sangre del mamífero. Muchos de los compuestos de la invención pueden ser modificados químicamente sin absorción en la circulación sistémica, y en esos casos, la activación *in vivo* puede sobrevenir por acción química (como en la escisión catalizada por ácido en el estómago) o a través de la intermediación de enzimas y la microflora en el tracto gastrointestinal GI.

En la caracterización de alguno de los sustituyentes, se cita que ciertos sustituyentes pueden combinarse para formar anillos. A menos que se establezca otra cosa, se entiende que tales anillos pueden exhibir diversos grados de insaturación (desde completamente saturados hasta completamente insaturados), pueden incluir heteroátomos y pueden ser sustituidos con alquilo o alcoxi inferior.

Se reconocerá que los compuestos de esta invención pueden existir en forma radiomarcada, esto es, los compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado usualmente en la naturaleza. Radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor, yodo y cloro incluyen  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Compuestos que contienen estos radioisótopos y/o otros radioisótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Los compuestos radiomarcados descritos aquí y los profármacos de los mismos pueden ser preparados en general por métodos bien conocidos por los experimentados en la técnica. De manera conveniente, tales compuestos radiomarcados pueden ser preparados llevando a cabo los procedimientos divulgados en los ejemplos y esquemas utilizando como sustituto un reactivo radiomarcado fácilmente disponible de un reactivo no radiomarcado.

El término "métodos para tratar o prevenir" significa mejora, prevención o alivio de los síntomas y/o efectos asociados con trastornos con lípidos. El término "prevenir" tal como se utiliza aquí se refiere a administrar un medicamento antes para detener u obstaculizar un episodio agudo, o en el caso de una condición crónica disminuir la probabilidad o seriedad de la condición. La persona de habilidad normal en el arte médico (al cual están dirigidos los presentes métodos) reconoce que el término "prevenir" no es un término absoluto. En el arte médico se entiende que se hace referencia a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o seriedad de una condición, y este es el sentido previsto en las reivindicaciones del solicitante. Tal como se utiliza aquí, la referencia "tratamiento" de un paciente pretende incluir la profilaxis.

El término "mamífero" se utiliza en su sentido diccionario. El término "mamífero" incluye, por ejemplo, ratones, hámsters, ratas, vacas, ovejas, cerdos, cabras y caballos, monos, perros (por ejemplo *Canis familiaris*), gatos, conejos, cobayas, y primates, incluyendo humanos.

Los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. Cada centro quiral puede ser definido, en términos de estereoquímica absoluta como (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir todos tales posibles isómeros, así como mezclas de los mismos, incluyendo formas racémicas y ópticamente puras. Isómeros (R)- y (S)-, (-)- y (+)-, o (D)- y (L)- ópticamente activos pueden ser preparados utilizando tintones quirales o reactivos quirales, o resueltos usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y al menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen tanto los isómeros geométricos E como Z. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece aquí se selecciona por conveniencia solamente y no pretende designar una configuración particular; así, un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente aquí como E puede ser Z, E o una mezcla de los dos en cualquier proporción. De la misma forma, todas las formas tautoméricas están previstas para ser incluidas.

Tal como se utiliza aquí, y como sería entendido por la persona de experiencia en la técnica, la citación de "un compuesto" pretende incluir, sales, solvatos y complejos de inclusión de ese compuesto así como cualquier forma estereoisomérica, o una mezcla de cualquiera de tales formas de ese compuesto en cualquier proporción. Así, de acuerdo con algunas realizaciones de la invención, un compuesto tal como se describe aquí, incluyendo los contextos de las composiciones

farmacéuticas, métodos de tratamiento y compuestos *per se*, se provee como la forma de sal. De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, la sal es una sal de clorhidrato.

El término "exceso enantiomérico" es bien conocido en la técnica y está definido para una resolución de *ab* en *a + b* como

$$ee_a = \left( \frac{\text{conc. of } a - \text{conc. of } b}{\text{conc. of } a + \text{conc. of } b} \right) \times 100$$

5

El término "exceso enantiomérico" se relaciona al término más antiguo "pureza óptica" en que ambos son medidas del mismo fenómeno. El valor de *ee* será un número de 0 a 100, siendo 0 racémico y siendo 100 enantiómero sencillo puro. Un compuesto que en el pasado podría haber sido llamado 98% ópticamente puro se describe ahora más precisamente como 96% *ee*; en otras palabras, un *ee* del 90% refleja la presencia de 95% de un enantiómero y 5% del otro en el material en cuestión.

10

La terminología relacionada con "proteger", "desproteger" y "protegido" como funcionalidades se presenta a lo largo de esta solicitud. Tal terminología es bien entendida por personas de experiencia en la técnica y se utiliza en el contexto de los procesos que involucran tratamiento secuencial con una serie de reactivos. En ese contexto, un grupo protector se refiere a un grupo que se utiliza para enmascarar una funcionalidad durante una etapa de un proceso en la cual de otra forma reaccionaria, pero en el cual la reacción es indeseable. El grupo protector evita la reacción en esa etapa, pero puede ser retirado subsecuentemente para exponer la funcionalidad original. La remoción o "desprotección" ocurre después de la terminación de la reacción o reacciones en las cuales la funcionalidad interferiría. Así, cuando se especifica una secuencia de reactivos, como es en el proceso de la invención, la persona de experiencia normal puede prever fácilmente estos grupos que serían adecuados como "grupos protectores". Grupos adecuados para ese propósito están discutidos en libros de texto estándar en el campo de la química, tales como *Protective Groups in Organic Synthesis* by T. W. Green [John Wiley & Sons, New York, 1991]. Se dirige atención particular a los capítulos titulados "Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols" (páginas 10 – 86).

15

20

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a continuación: AC = acetilo; Bu = butilo; c = ciclo; DIEA = N,N-diisopropiletil amina; TEA = trietilamina; HOAc = ácido acético; mesil = metanosulfonilo; rt = temperatura ambiente; sat'd = saturado; s = secundario; t = terciario; TMS = trimetilsilol; tosil = p-toluenosulfonilo; TFA = ácido trifluoroacético; HATU = O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurano hexafluorofosfato. Las abreviaturas HPLC, THF, DCM y DMSO representan cromatografía líquida de alto rendimiento, tetrahidrofurano, diclorometano y dimetilsulfóxido, respectivamente. Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Ts, Boc y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometano sulfonilo, tolueno sulfonilo, butoxicarbonilo y metanosulfonilo respectivamente. El término *dppf* se refiere a 1,1'-Bis-(difosfenilfosfina) ferroceno. Una lista completa de abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos (esto es personas de habilidad normal en la técnica) aparece en la primera edición de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry*.

25

30

Mientras que pueda ser posible para los compuestos de la invención ser administrados como sustancias químicas originales, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica. De acuerdo con una realización de la presente invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticos de los mismos y opcionalmente uno o más otros ingredientes terapéuticos. Los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser nocivos para el receptor de los mismos. Adicionalmente, no obstante la definición anterior con respecto al término "compuesto" que incluye sales del mismo también, de forma que las reivindicaciones independientes que citen "un compuesto" serán entendidas como referencia a las sales de los mismos también, si en una reivindicación independiente se hace referencia a un compuesto o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se entenderá que la reivindicaciones que dependen de esa reivindicación independiente que se refiere a tal compuesto también incluyen sales farmacéuticamente aceptables del compuesto, incluso si no se hace referencia explícita a las sales en las reivindicación dependiente.

35

40

45

Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular) rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular). La ruta más adecuada puede depender de la condición y trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto de la fórmula I o una sal o

solvato farmacéuticamente aceptables del mismo (“ingrediente activo”) con el vehículo, el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan llevando en asociación uniforme e íntimamente el ingrediente activo con los vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

5 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas, *cachets* o tabletas conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede ser presentado como un bolus, electuario o pasta.

10 Una tableta puede ser hecha por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un enlazante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, agente de superficie activa o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden ser recubiertas o marcadas opcionalmente y pueden ser formuladas de tal manera que provean una liberación sostenida, retardada o controlada del ingrediente activo en la misma.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un “vehículo inerte farmacéuticamente aceptable”, y esta expresión pretende incluir uno o más excipientes inertes, los cuales incluyen almidones, polioles, agentes granuladores, celulosa microcristalina, diluyentes, lubricantes, enlazantes, agentes de desintegración y similares. Si se desea, las dosificaciones de tabletas de las composiciones divulgadas pueden ser recubiertas por técnicas acuosas o no acuosas estándar. “Vehículo farmacéuticamente aceptables” también abarca medios de liberación controlada.

20 Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir otros ingredientes terapéuticos, agentes anticompactación, conservantes, agentes endulzantes, colorantes, sabores, desecantes, plastificantes, pigmentos y similares. Cualquier tal ingrediente opcional debe ser compatible con el compuesto de la fórmula I para asegurar la estabilidad de la formulación. La composición puede contener otros aditivos según sea necesario, incluyendo por ejemplo lactosa, glucosa, fructosa, galactosa, trehalosa, sacarosa, maltosa, rafinosa, maltitol, melezitosa, estaquiosa, lactitol, palatinita, almidón, xilitol, manitol, mioinositol, y similares, e hidratos de los mismos, y aminoácidos, por ejemplo alanina, glicina y betaina, y péptidos y proteínas, por ejemplo albumina.

25 Ejemplos de excipientes para uso como vehículos farmacéuticamente aceptables y los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables y los ingredientes adicionales antes mencionados incluyen, pero no se limitan a enlazantes, agentes de relleno, desintegrantes, lubricantes, agentes antimicrobianos y agentes de recubrimiento.

30 El rango de dosis para humanos adultos es generalmente de 0.005 mg a 10 g/día oralmente. Las tabletas u otras formas de presentación provistas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de compuesto de la fórmula I que es efectiva como tal dosificación o como una múltiple de la misma, por ejemplo, unidades que contienen 5 mg a 500mg, usualmente alrededor de 10 mg a 200 mg. La cantidad precisa de compuesto administrada a un paciente será la responsabilidad del médico que lo atiende. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de un cierto número de factores, incluyendo la edad y sexo del paciente, el trastorno específico que está siendo tratado, y su severidad. Una unidad de dosificación (por ejemplo una unidad de dosificación oral) puede incluir desde, por ejemplo, 1 a 30 mg, 1 a 40 mg, 1 a 100 mg, 1 a 300 mg, 1 a 500 mg, 2 to 500 mg, 3 a 100 mg, 5 to 20 mg, 5 a 100 mg (e.g. 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg) de un compuesto descrito aquí.

Para información adicional sobre composiciones farmacéuticas y su formulación, véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000.

45 Los agentes pueden ser administrados, por ejemplo, por inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección subcutánea, inyección intraperitoneal, tópica, sublingual, intraarticular (en las articulaciones), intradérmica, bucal, oftálmica (incluyendo intraocular), intranasal (incluyendo el uso de una cánula), o por otras rutas. Los agentes pueden ser administrados oralmente, por ejemplo, como una tableta o *cachet* que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, gel, pella, pasta, jarabe, bolus, electuario, suspensión, cápsula, polvo, gránulos, como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso, como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite, a través de formulación micelar (véase, por ejemplo, WO 97/11682) a través de una formulación liposómica (véase, por ejemplo, EP 736299, WO 99/59550 y WO 97/13500), a través de formulaciones descritas en WO 03/094886 o en alguna otra forma. Los agentes también pueden ser administrados transdérmicamente (esto es, a través de parches tipo reservorio

- o tipo matriz, microagujas, poración térmica, agujas hipodérmicas, iontoforesis, electroporación, ultrasonido u otras formas de sonoforesis, inyección por chorro, o una combinación de cualquiera de los métodos precedentes (Prausnitz et al. 2004, Nature Reviews Drug Discovery 3:115)). Los agentes pueden ser administrados localmente, por ejemplo, en el sitio de la lesión a un vaso sanguíneo lesionado. Los agentes pueden ser recubiertos sobre una cánula. Los agentes pueden ser administrados utilizando técnicas de inyección de partículas transdérmica a alta velocidad utilizando la formulación de partículas de hidrogel descrita en US 200220061336. Formulaciones en partículas adicionales están descritas en WO 00/45792, WO 00/53160 y WO 02/19989. Un ejemplo de formulación transdérmica que contiene un apósito y el promotor de absorción dimetilsorbide pueden encontrarse en WO 89/04179. La WO 96/11705 provee formulaciones adecuadas para administración transdérmica.
- 10 Los agentes pueden ser administrados en la forma de un supositorio o por otros medios vaginales o rectales. Los agentes pueden ser administrados en una formulación transmembrana como se describe en WO 90/07923. Los agentes pueden ser administrados de manera no invasiva a través de partículas deshidratadas descritas en U.S. 6,485,706. El agente puede ser administrado en una formulación de fármacos con recubrimiento entérico como se describe en WO 02/49621. Los agentes pueden ser administrados por vía intranasal utilizando la formulación descrita en U.S. 5,179,079. Las formulaciones adecuadas para inyección parenteral están descritas en WO 00/62759. Los agentes pueden ser administrados utilizando la formulación de caseína descrita en U.S. 20030206939 y WO 00/06108. Los agentes pueden ser administrados utilizando las formulaciones en partículas descritas en U.S. 20020034536.
- 20 Los agentes, solos o en combinación con otros componentes adecuados, pueden ser administrados por ruta pulmonar utilizando varias técnicas que incluyen pero no se limitan a instigación intratraqueal (administración de solución a los pulmones mediante una jeringa), administración intratraqueal de liposomas, insuflación (administración de formulación en polvo mediante una jeringa o cualquier otro dispositivo similar en los pulmones) e inhalación de aerosol. Los aerosoles (por ejemplo, nebulizadores por chorro o ultrasónicos, inhaladores de dosis medidas (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI)) también pueden ser utilizados en las aplicaciones intranasales. Las formulaciones en aerosol son dispersiones o suspensiones estables de material sólido en gotitas de líquido en un medio gaseoso y pueden ser colocadas en propelentes presurizados aceptables, tales como hidrofluoroalcanos (HFAs, i.e. HFA-134a y HFA-227, o una mezcla de los mismos), diclorodifluorometano (u otros propelentes clorofluorocarbonados tales como una mezcla de propelentes 11, 12 y/o 14), propano, nitrógeno y similares. Las formulaciones pulmonares pueden incluir potenciadores de la permeación tales como ácidos grasos y sacáridos, agentes quelantes, inhibidores enzimáticos (por ejemplo inhibidores de proteasa), adyuvantes (por ejemplo glicocolato, surfactina, span 85 y nafamostat), conservantes (por ejemplo cloruro de benzalconio o clorobutanol) y etanol (normalmente hasta 5% pero posiblemente hasta 20%, en peso). El etanol es incluido comúnmente en las composiciones en aerosol puesto que puede mejorar la función de la válvula medidora y en algunos casos también mejora la estabilidad de la dispersión.
- 30 Las formulaciones pulmonares también pueden incluir surfactantes que incluyen pero no se limitan a sales biliares y las descritas en U.S. 6,524,557 y referencias allí contenidas. Los surfactantes descritos en U.S. 6,524,557, por ejemplo, una sal de ácido graso C<sub>8</sub> – C<sub>16</sub>, una sal biliar, un fosfolípido, o un alquil sacárido son ventajosos puesto que algunos de ellos también potencian de manera comprobada la absorción del compuesto en la formulación.
- 40 También adecuadas en la invención son formulaciones en polvo seco que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto activo mezclado con un vehículo apropiado y adaptada para el uso en conexión con un inhalador de polvo seco. Potenciadores de la absorción que pueden ser agregados a formulaciones en polvo seco de la presente invención incluyen las descritas en U.S. 6,632,456. La WO 02/080884 describe nuevos métodos para la modificación de superficie de polvos. Las formulaciones en aerosol pueden incluir U.S. 5,230,884, U.S. 5,292,499, WO 017/8694, WO 01/78696, U.S. 2003019437, U.S. 20030165436 y WO 96/40089 (la cual incluye aceite vegetal). Formulaciones de liberación sostenida adecuadas para inhalaciones están descritas en U.S. 20010036481A1, 20030232019A1, y U.S. 200400182434A1 así como en WO 01/13891, WO 02/067902, WO 03/072080 y WO 03/079885.
- 45 Formulaciones pulmonares que contienen micropartículas están descritas en WO 03/015750, U.S. 20030008013 y WO 00/00176. Formulaciones pulmonares que contienen polvo en estado vítreo estable están descritas en U.S. 20020141945 y U.S. 6,309,671. Otras formulaciones en aerosoles están descritas en EP 1338272A1, WO 90/09781, U.S. 5, 348,730, U.S. 6, 436,367; WO 91/04011 y U.S. 6,294,153 y U.S. 6,290,987 describe una formulación con base liposómica que puede ser administrada a través de aerosol u otros medios.
- 50 Las formulaciones en polvo para inhalaciones están descritas en U.S. 20030053960 y WO 01/60341. Los agentes pueden ser administrados por vía intranasal como se describe en U.S. 20010038824. Soluciones de medicamento en solución salina regulada y vehículos similares son empleados comúnmente para generar un aerosol en un nebulizador. Los nebulizadores simples operan sobre el principio de Bernoulli y emplean una corriente de aire u oxígeno para generar las partículas en aspersion. Los nebulizadores más complejos utilizan ultrasonido para crear las partículas en aspersion. Ambos tipos son

bien conocidos en la técnica y están descritos en libros de texto estándar de farmacia tales como Sprowls' American Pharmacy y Remington's The Science and Practice of Pharmacy.

Otros dispositivos para generar aerosoles emplean gases comprimidos y usualmente hidrofluorocarburos o clorofluorocarburos, los cuales son mezclados con el medicamento y cualquier excipiente necesario en un contenedor presurizado; estos dispositivos están descritos de la misma forma en libros de texto estándar tales como Sprowls y Remington.

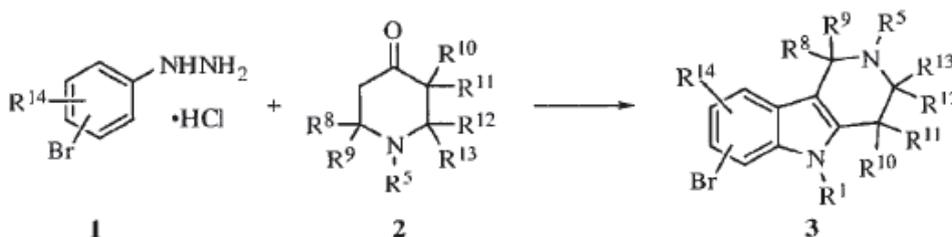
El agente puede ser incorporado en un liposoma para mejorar su vida media. El agente también puede ser conjugado con cadenas de polietilén glicol (PEG). Los métodos para pegilación y formulaciones adicionales que contienen conjugados con PEG (esto es hidrogeles basados en PEG, liposomas modificados con PEG) pueden ser encontrados en Harris y Chess, Nature Reviews Drug Discovery 2:214-221 y las referencias allí contenidas. El agente puede ser administrado a través de un vehículo de administración de nanococleato o cocleato (BioDelivery Sciences International). Los agentes pueden ser administrados por vía transmucosa (esto es, a través de una superficie mucosa tal como la vagina, ojo o nariz) utilizando formulaciones tales como las descritas en U.S. 5,204,108. Los agentes pueden ser formulados en microcápsulas como se describe en WO 88/01165. El agente puede ser administrado por vía intraoral usando las formulaciones descritas en U.S. 20020055496, WO 00/47203 y U.S. 6, 495,120. El agente puede ser administrado utilizando formulaciones en nanoemulsión descritas en WO 01/91728A2.

La Tabla 1 presenta una lista de compuestos representativos de realizaciones de la invención. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los métodos ilustrados en los esquemas de reacción generales como, por ejemplo, los descritos más adelante, o por modificaciones de los mismos, utilizando materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis fácilmente disponibles. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas por sí mismas, pero que no se mencionan aquí.

A continuación se presentan procesos para la obtención de los compuestos de la invención. Otros compuestos de la invención pueden ser preparados de manera análoga a aquellos cuyas síntesis se ejemplifica aquí. Los procedimientos a continuación ilustran tales métodos. Adicionalmente, aunque las síntesis representadas aquí pueden dar como resultado la preparación de enantiómeros que tienen una estereoquímica particular, incluida dentro del alcance de la presente invención son compuestos de la fórmula I en cualquier forma estereoisomérica, y la preparación de los compuestos de la fórmula I en formas estereoisoméricas diferentes a las representadas aquí serán obvias para una persona de habilidad normal en la técnicas químicas con base en los procedimientos presentados aquí.

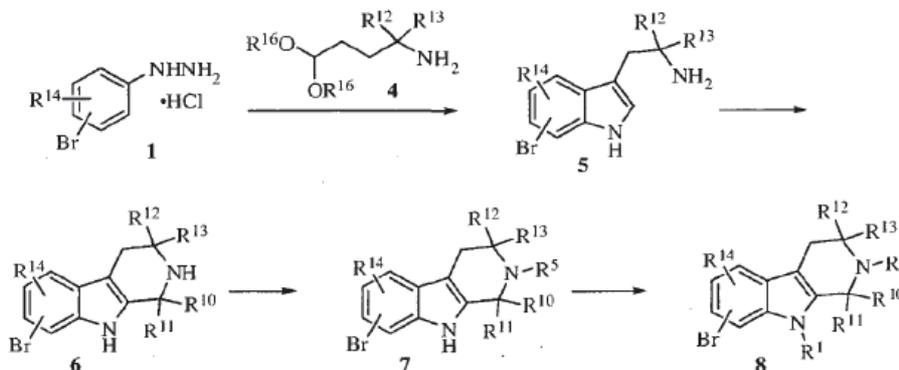
#### Métodos sintéticos

Esquema 1



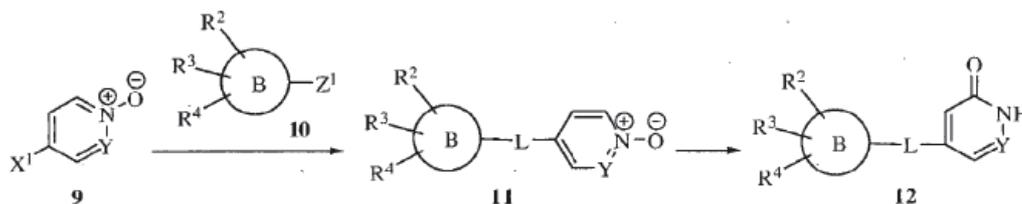
Los compuestos de la fórmula 3 (donde  $R^{14}$  es H o halógeno;  $R^1$  es H;  $R^5$  es un grupo protector tal como ter-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo;  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son seleccionados cada uno independientemente de H o alquilo opcionalmente sustituido) pueden ser preparados a partir de 3 o 4-bromo fenilhidrazina 1 (o una sal de la misma) y piperidinona 2 bajo condiciones ácidas en calentamiento. La alquilación en N5 o protección de N5 opcional del compuesto 3 puede proveer compuestos de la fórmula 3 en donde  $R^1$  es alquilo o un grupo protector tal como ter-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o p-toluenosulfonilo. La remoción opcional del grupo protector en N2  $R^5$  y laminación reductiva, alquilación o acilación pueden proveer compuestos de fórmula 3 en donde  $R^5$  es alquilo o acilo.

Esquema 2



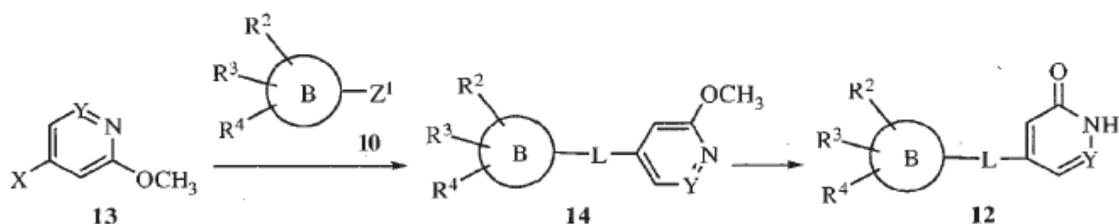
Los compuestos de la fórmula 1 (en donde  $R^{14}$  es H o halógeno) pueden ser tratados con compuestos de la fórmula 4 (en donde  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno seleccionados independientemente de H o de alquilo opcionalmente sustituido y  $R^{16}$  es alquilo) y un ácido de Lewis tal como  $ZnCl_2$  bajo condiciones de calentamiento para dar compuestos de la fórmula 5. El tratamiento de compuestos de la fórmula 5 con glioxilato de etilo bajo condiciones ácidas en calentamiento puede proveer compuestos de la fórmula 6 en donde el  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son H. Alternativamente, los compuestos de la fórmula 5 pueden ser tratados con una cetona bajo condiciones ácidas en calentamiento para proveer compuestos de la fórmula 6 en donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son alquilo opcionalmente sustituido. Los compuestos de la fórmula 5 también pueden ser tratados con un cloruro de ácido bajo condiciones básicas, seguido por calentamiento con  $POCl_3$  y finalmente por tratamiento con un agente reductor tal como  $NaBH_4$  para proveer compuestos de la fórmula 6 en donde  $R^{10}$  es H y  $R^{11}$  es alquilo opcionalmente sustituido. La protección de la posición N2 en el anillo tetrahydrocarbolino puede proveer compuestos de la fórmula 7 (en donde  $R^5$  es un grupo protector tal como tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo). La protección de la posición N9 sobre el anillo tetrahydrocarbolino puede proveer compuestos de la fórmula 8 (en donde  $R^1$  es un grupo protector tal como tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o p-toluenosulfonilo). Alternativamente, el tratamiento del compuesto 7 con una base tal como hidruro de sodio y un agente alquilante puede proveer compuestos de la fórmula 8 en donde  $R^1$  es alquilo opcionalmente sustituido. La remoción opcional del grupo protector de N2 y la aminación reductiva, alquilación a acilación pueden proveer compuestos de la fórmula 8 en donde  $R^5$  es alquilo o acilo.

Esquema 3



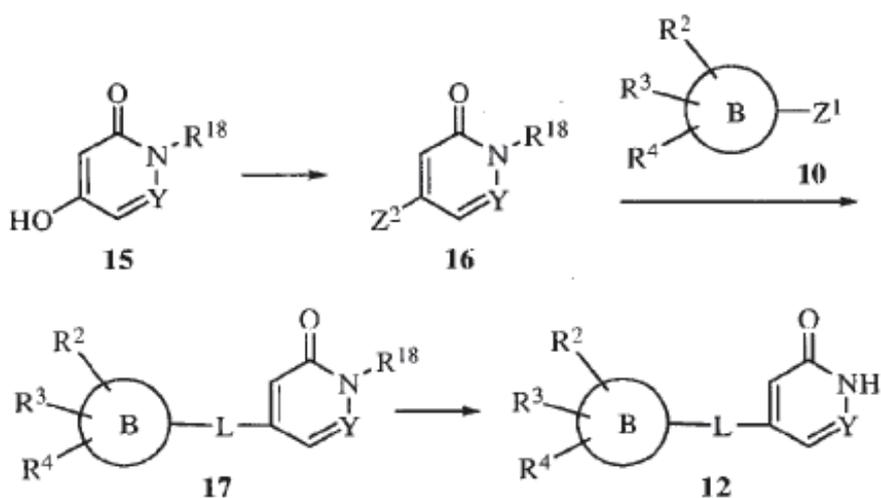
Los compuestos de la fórmula 12 (en donde B es arilo o heteroarilo;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son cada uno independientemente seleccionados de H, O-alquilo, S-alquilo, alquilo, halo,  $CF_3$  y  $-CN$ ; y Y es CH) pueden ser preparados tratando compuestos de la fórmula 9 (en donde  $X^1$  es cloro, bromo o yodo y Y es CH) con compuestos de la fórmula 10 (donde B es arilo o heteroarilo;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son seleccionados cada uno independientemente de H, -O-alquilo, alquilo, halo,  $-CF_3$  y  $-CN$ ;  $Z^1$  es  $B(OH)_2$ ,  $B(OR^{17})_2$ ,  $SnR^{17}_3$  o similares y  $R^{17}$  es alquilo), un catalizador tal como paladio (0), y una base tal como carbonato de potasio para dar compuestos de fórmula 11, en donde L es un enlace directo. Alternativamente, en el caso donde  $Z^1$  es  $-CH_2OH$  y B es arilo, heteroarilo o cicloalquilo, los compuestos de la fórmula 10 pueden ser tratados con una base tal como hidruro de sodio y compuestos de la fórmula 9 bajo condiciones de calentamiento para dar compuestos de la fórmula 11, en donde L es  $-CH_2O-$ . A su vez, los compuestos de la fórmula 11 pueden ser tratados con anhídrido acético bajo condiciones de calentamiento seguido por metanol y agua o metanol e hidróxido de sodio bajo condiciones ambiente hasta calentamiento para proveer compuestos de la fórmula 12, en donde L es  $-CH_2O-$  o un enlace directo.

Esquema 4



Alternativamente, los compuestos de la fórmula 12 (en donde B es arilo o heteroarilo;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son cada uno independientemente seleccionados de H, O-alquilo, S-alquilo, alquilo, halo,  $CF_3$  y  $-CN$ ; y Y es CH) pueden ser preparados tratando los compuestos de la fórmula 13 (en donde X es cloro, bromo o yodo y Y es CH) con compuestos de la fórmula 10 (en donde  $Z^1$  es  $-CH=CH-$ ,  $B(OR^{17})_2$ ,  $B(OH)_2$ ,  $SnR^{17}_3$  o similares y  $R^{17}$  es H o alquil), un catalizador tal como paladio (0) y una base tal como carbonato de potasio para dar compuestos de la fórmula 14, en donde L es  $-CH=CH-$  o un enlace directo, de acuerdo con  $Z^1$ . En el caso donde L es  $-CH=CH-$ , los compuestos de la fórmula 14 pueden ser tratados con paladio sobre carbono bajo una atmosfera de hidrogeno para dar compuestos de la fórmula 14, en donde L es  $-CH_2=CH_2-$ . Alternativamente, en el caso donde  $Z^1$  es  $-CH_2OH$ , los compuestos de la fórmula 10 pueden ser tratados con compuestos de la fórmula 13, un catalizador tal como yoduro de cobre, un ligando tal como 3,4,7,8-tetrametilfenantrolina y una base tal como carbonato de cesio, bajo condiciones de calentamiento para dar compuestos de la fórmula 14, en donde L es  $-CH_2O-$ . A su vez, cuando L es  $-CH=CH$ ,  $CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2O-$  o un enlace directo, los compuestos de la fórmula 14 pueden ser calentados bajo condiciones de acidez para proveer compuestos de la fórmula 12, en donde L es  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2=CH_2-$ ,  $-CH_2O-$  o enlace directo, respectivamente.

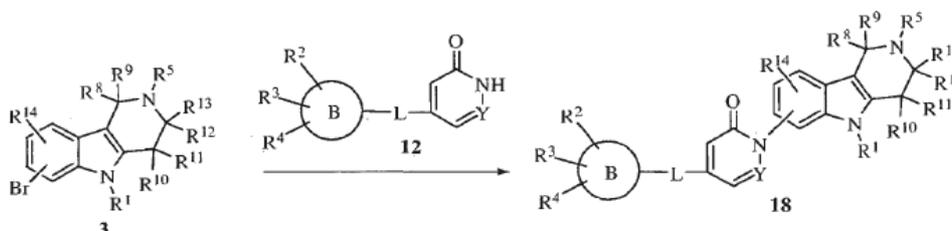
Esquema 5



Alternativamente, los compuestos de la fórmula 12 (en donde B es arilo o heteroarilo;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son cada uno seleccionado independientemente de H,  $-O$ -alquilo, S-alquilo, alquilo, halo,  $CF_3$  y  $-CN$ ; y Y es N) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula 15 (en donde Y es N y  $R^{18}$  es grupo protector tal como tetrahidropiran-2-il). El grupo hidroxilo sobre el compuesto 15 puede ser convertido en un grupo activador apropiado para dar compuestos de la fórmula 16. En el caso donde  $Z^2$  es triflato, los compuestos de la fórmula 15 pueden ser tratados con anhídrido trifluorometilsulfónico o N-fenilfenilo trifluorometanosulfonamida, y una base tal como trietilamina, piridina o litio bis (trimetilsilil)amida bajo condiciones de enfriamiento para dar compuestos de la fórmula 16. El tratamiento de compuestos de la fórmula 16 con compuestos de la fórmula 10 (en donde B es arilo o heteroarilo;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son cada uno independientemente seleccionados de H, O-alquilo, S-alquilo, alquilo, halo,  $CF_3$  y  $-CN$ ;  $Z^1$  es  $-CH=CH-B(OR^{17})_2$ ,  $B(OH)_2$ ,  $B(OR^{17})_2$ ,  $SnR^{17}_3$  o similares, y  $R^{17}$  es alquil), un catalizador tal como paladio (0), y una base tal como carbonato de potasio bajo condiciones de calentamiento pueden

proveer compuestos de la fórmula 17, en donde L es -CH=CH- o un enlace directo. La remoción del grupo protector R<sup>18</sup> sobre el compuesto 17 puede proveer compuestos de la fórmula 12.

Esquema 6

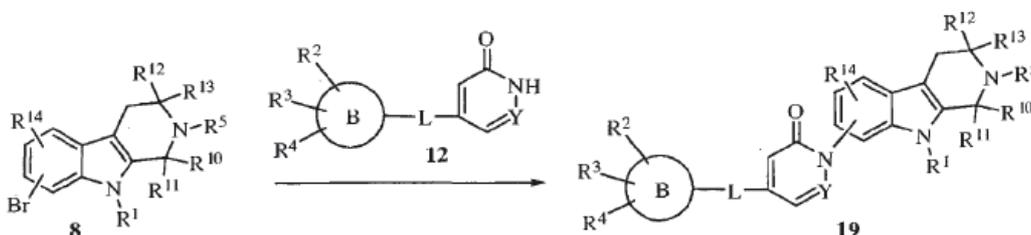


5 Los compuestos de la fórmula 18 (en donde B es arilo, heteroarilo o cicloalquilo; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo, -CF<sub>3</sub>, y -CN; L es -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o un enlace; Y es CH o N; R<sup>14</sup> es H o halógeno; R<sup>5</sup> es alquilo, acilo o un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; R<sup>1</sup> es alquilo o un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o *p*-toluenosulfonilo; y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H alquilo opcionalmente sustituido) pueden ser preparados tratando compuestos de la fórmula 3 (en donde R<sup>5</sup> es alquilo, acilo o un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo y R<sup>1</sup> es alquilo o un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o *p*-toluenosulfonilo) bajo condiciones de calentamiento con un catalizador tal como yoduro de cobre, un ligando tal como trans-1,2-diaminociclohexano o 8-hidroxiquinolina, una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio y compuestos de la fórmula 12 (donde B es arilo, heteroarilo o cicloalquilo; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo, -CF<sub>3</sub>, y -CN; L es -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o un enlace; y Y es CH o N). La remoción del grupo protector de N2 R<sup>5</sup> seguida por aminación o alquilación reductiva puede proveer compuestos de la fórmula 18, en donde R<sup>5</sup> es un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

Alternativamente, después de la desprotección, N2 puede ser acilado para dar compuestos de la fórmula 18 en donde R<sup>5</sup> es -C(=O)-R<sup>6</sup> o -C(=O)-O-R<sup>7</sup>, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno alquilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido. Adicionalmente, en el caso donde R<sup>1</sup> es un grupo protector, el grupo protector puede ser retirado para dar compuestos de la fórmula 18 donde R<sup>1</sup> es H.

Alternativamente, después de la remoción del grupo protector R<sup>1</sup>, N5 puede ser alquilado para dar compuestos de la fórmula 18 en donde R<sup>5</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido.

Esquema 7



25 Los compuestos de la fórmula 19 (en donde B es arilo, heteroarilo o cicloalquilo; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo, -CF<sub>3</sub>, y -CN; L es -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o un enlace; Y es CH o N; R<sup>14</sup> es H o halógeno; R<sup>5</sup> es alquilo, acilo o un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; R<sup>1</sup> es alquilo o un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o *p*-toluenosulfonilo; y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H alquilo opcionalmente sustituido) puede ser preparado tratando los compuestos de la fórmula 3 (donde R<sup>5</sup> es alquilo, acilo o un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo y R<sup>1</sup> es alquilo o un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o *p*-toluenosulfonilo) bajo condiciones de calentamiento con un catalizador tal como yoduro de cobre, un ligando tal como trans-1,2-diaminociclohexano o 8-hidroxiquinolina, una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio y compuestos de la fórmula 12 (donde B es arilo, heteroarilo o cicloalquilo; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo, -CF<sub>3</sub>, y -CN; L es -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o un

enlace; y Y es CH o N). La remoción del grupo protector de N2 R<sup>5</sup> seguida por la aminación o alquilación reductiva puede proveer compuestos de la fórmula 18, en donde R<sup>5</sup> es un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

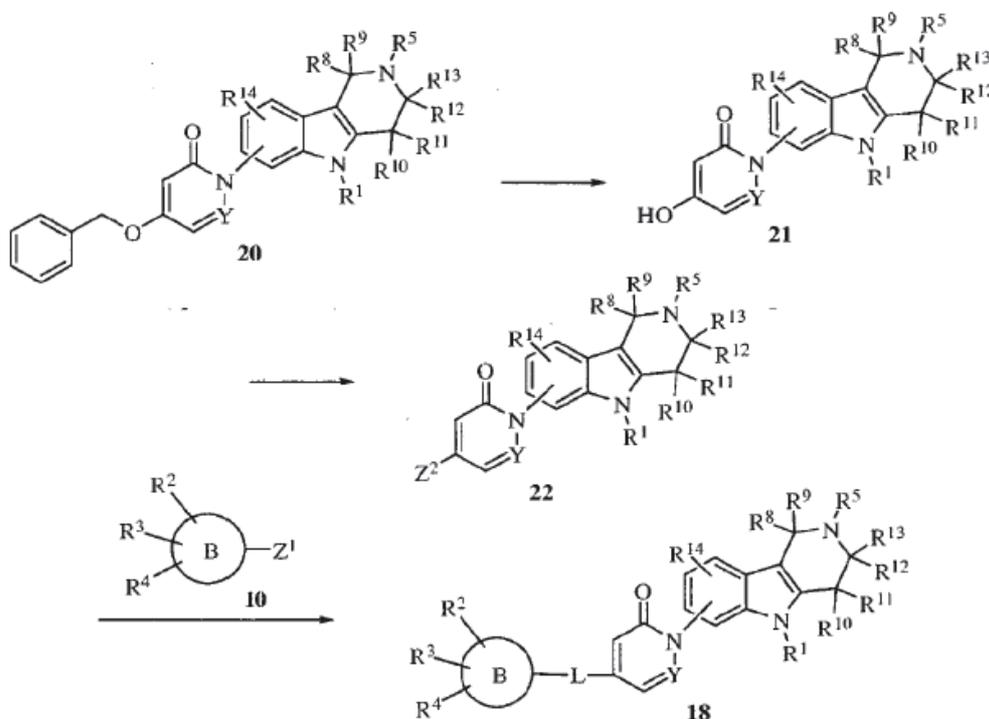
Alternativamente, después de la desprotección, N2 puede ser acilado para dar compuestos de la fórmula 18 en donde R<sup>5</sup> es -C(=O)-R<sup>6</sup> o -C(=O)-O-R<sup>7</sup>, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno alquilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

5

Adicionalmente, en el caso donde R<sup>1</sup> es un grupo protector, el grupo protector puede ser removido para dar compuestos de la fórmula 18 donde R<sup>1</sup> es H.

Alternativamente, después de la remoción del grupo protector R<sup>1</sup>, N5 puede ser alquilado para dar compuestos de la fórmula 18 en donde R<sup>5</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido.

Esquema 8



10

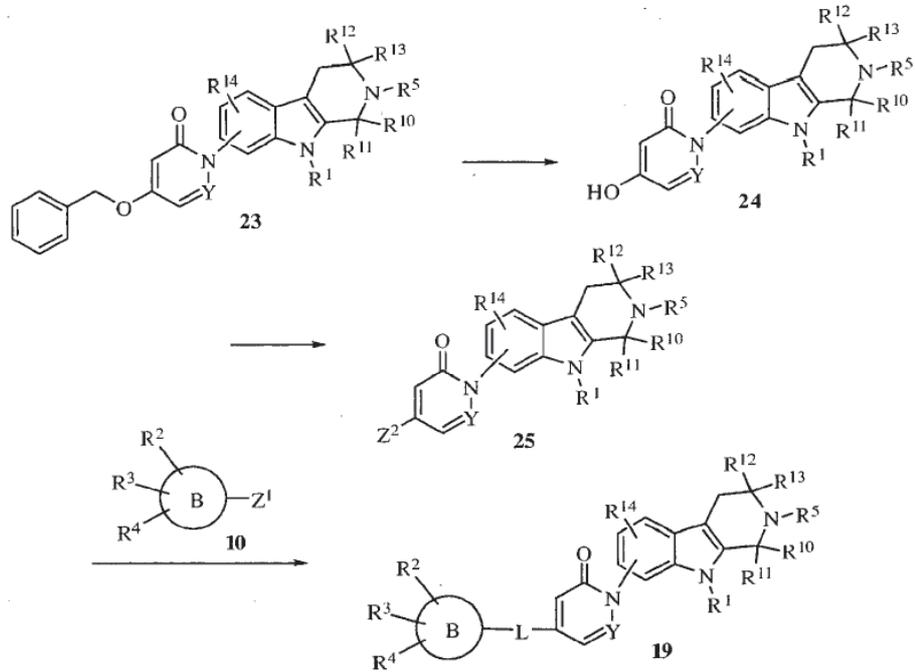
Los compuestos de la fórmula 20 (en donde Y es CH o N; R<sup>14</sup> es H o halógeno; R<sup>5</sup> es alquilo, acilo o un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; R<sup>1</sup> es alquilo o un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o *p*-toluenosulfonilo; y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H alquilo opcionalmente sustituido) pueden ser tratados con hidrógeno y un catalizador tal como paladio sobre carbono para proveer compuestos de la fórmula 21. El grupo hidroxilo sobre los compuestos de la fórmula 21 puede ser convertido en un grupo activador apropiado para dar compuestos de la fórmula 22. En el caso en donde Z<sup>2</sup> es triflato, los compuestos de la fórmula 21 pueden ser tratados con anhídrido trifluorometilsulfónico o N-fenilo trifluorometanosulfonamida y una base tal como piridina o litio bis(trimetilsilil) amida bajo condiciones de enfriamiento para dar compuestos de la fórmula 22. El tratamiento de los compuestos de la fórmula 22 con compuestos de la fórmula 10 (en donde B arilo o heteroarilo; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo, -CF<sub>3</sub>, y -CN; Z<sup>1</sup> = -CH=CH-B(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, B(OH)<sub>2</sub>, B(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, SnR<sup>17</sup><sub>3</sub> o similares y R<sup>17</sup> = alquil), un catalizador tal como paladio (0), y una base tal como carbonato de potasio bajo condiciones de calentamiento puede proveer compuestos de la fórmula 18, en donde L es -CH=CH- o un enlace directo. En el caso en donde L es -CH=CH-, los compuestos de la fórmula 18 pueden ser tratados con paladio sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno para dar los compuestos de la fórmula 18, en donde L es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

15

20

25

Esquema 9

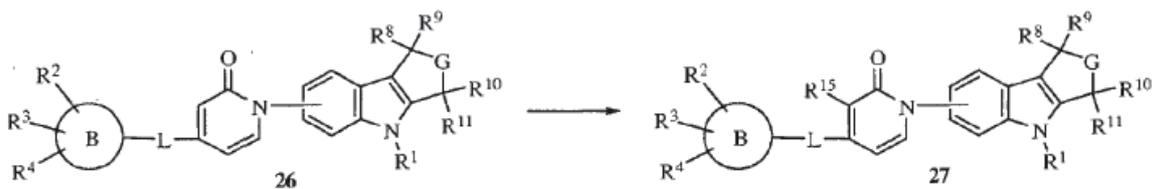


5 Los compuestos de la fórmula 23 (en donde Y es CH o N; R<sup>14</sup> es H o halógeno; R<sup>5</sup> es alquilo, acilo o un grupo protector tal como tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; R<sup>1</sup> es alquilo o un grupo protector tal como tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o p-toluenosulfonilo; y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H alquilo opcionalmente sustituido) pueden ser tratados con hidrógeno y un catalizador tal como paladio sobre carbono para proveer los compuestos de la fórmula 24. El grupo hidroxilo sobre los compuestos de la fórmula 24 puede ser convertido en un grupo activador apropiado para dar los compuestos de la fórmula 25. En el caso en donde Z<sup>2</sup> es triflato, los compuestos de la fórmula 24 pueden ser tratados con anhídrido trifluorometilsulfónico o N-fenilo trifluorometanosulfonamida y una base tal como piridina o litio bis(trimetilsilil) amida bajo condiciones de enfriamiento para dar los compuestos de la fórmula 25.

15 El tratamiento de los compuestos de la fórmula 25 con compuestos de la fórmula 10 (en donde B es arilo o heteroarilo; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo, -CF<sub>3</sub>, y -CN; Z<sup>1</sup> = -CH=CH-B(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, B(OH)<sub>2</sub>, B(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, SnR<sup>17</sup><sub>3</sub> o similares y R<sup>17</sup> = alquil), un catalizador tal como paladio (0), y una base tal como carbonato de potasio bajo condiciones de calentamiento puede proveer compuestos de la fórmula 19, en donde L es -CH=CH- o un enlace directo.

En el caso en donde L es -CH=CH-, los compuestos de la fórmula 18 pueden ser tratados con paladio sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno para dar compuestos de la fórmula 18, en donde L es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Esquema 10



20

Los compuestos de la fórmula 26 (en donde B es arilo o heteroarilo; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo, -CF<sub>3</sub>, y -CN; L es -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o un enlace; G es -CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-NH- o -NH-CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-; R<sup>1</sup> es alquilo; y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son seleccionados cada uno independientemente entre H alquilo opcionalmente sustituido) pueden ser tratados bajo condiciones de halogenación tales como 2-bromopropano bajo condiciones de calentamiento para proveer los compuestos de la fórmula 27 en donde R<sup>15</sup> es un halógeno tal como bromo.

## Ejemplos

A menos que se anote otra cosa, los reactivos y solventes fueron utilizados tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN) fueron obtenidos en espectrómetros Brucker a 300, 400 o 500 MHz. Los espectros son dados en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento, J, se reportan en Hertz. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los espectros de masas fueron recolectados usando bien una ionización de electroaspersión con trampa de iones Finnigan LCQ Duo LCMS (ESI) o un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Varian 1200L (ESI). Los análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) fueron obtenidos utilizando una columna Luna C 18(2) (250 x 4.6 mm, Fenomenex) o una columna C18 Gemini (250 x 4.6 mm, Fenomenex) con detección UV a 254 nm o 223 nm utilizando un programa de gradiente de solventes estándar (Método A o Método B).

## Método A:

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	% A	% B
0.0	1.0	90.0	10.0
20	1.0	10.0	90.0
25	1.0	10.0	90.0
A = Agua con 0.025% de ácido trifluoroacético			
B = Acetonitrilo con 0.025 de ácido trifluoroacético			

## Método B:

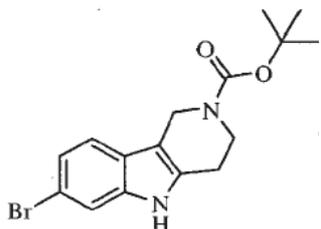
Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	% A	% B
0.0	1.0	98.0	2.0
25	1.0	10.0	90.0
30	1.0	10.0	90.0
A = Agua con 0.025% de ácido trifluoroacético			
B = Acetonitrilo con 0.025 de ácido trifluoroacético			

20

## Ejemplo 1

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

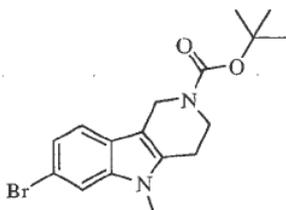
a) 7-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo

Fórmula química  $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$ 

Masa exacta: 350,06

Peso molecular: 351,24

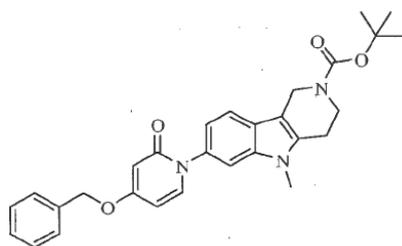
- 5 La 3-bromofenilhidrazina (40.0 g, 0.179 mol) y la *N*-Boc-4-oxo-piperidina (35.4 g, 0.179 mol) fueron disueltas en etanol (368 mL) y se agregó HCl concentrado (72 mL). La mezcla de reacción fue calentada entonces a reflujo durante 18 horas, se concentró y basificó usando  $NH_4OH$  al 10% en metanol (10%, 100 mL). El solvente fue retirado y el residuo fue suspendido en  $CH_2Cl_2$  (1.2 L). Se agregaron entonces  $Boc_2O$  (39.2 g, 0.179 mol) seguido por DMAP (195 mg, 1.6 mmol) y trietilamina (46.4 mL, 0.358 mol), y la reacción avanzó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla fue lavada con HCl 0.5 N, y la fase orgánica fue removida, secada sobre  $Na_2SO_4$ , filtrada y concentrada hasta sequedad. La mezcla resultante de regioisómeros fue purificada por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos/EtOAc, 100:0 a 80:20 to 50:50 y luego 5:75) para dar el compuesto del título más polar (26.2 g, 42%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.16 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, enmascarado parcialmente por el solvente), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).
- 10
- 15 b) 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo

Fórmula química:  $C_{17}H_{21}BrN_2O_2$ 

Masa exacta: 364,08

Peso molecular: 365,26

- 20 Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 4.19 g, 0.105 mol) porción a porción en una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (23.6 g, 0.07 mol) en DMF (300 mL) a temperatura ambiente bajo  $N_2$ . Después de 1 hora, se agregó yoduro de metilo (14.8 g, 6.47 mL, 0.105 mol) y la reacción se dejó proceder durante 2 horas adicionales. La mezcla fue detenida con  $H_2O$ , con lo cual se precipitó un sólido desde la solución. La suspensión fue diluida entonces a 2 L con  $H_2O$  y se filtró. Los sólidos fueron lavados exhaustivamente con agua, luego se disolvieron en  $CH_2Cl_2$ , se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , filtraron y concentraron hasta sequedad. Esto proveyó el compuesto del título (22.4g, 91%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.81 (br t, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.77 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).
- 25
- c) *tert*-Butilo 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato

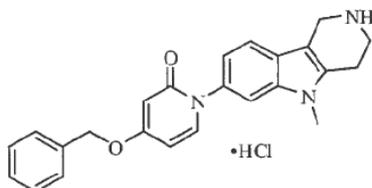


Fórmula química:  $C_{29}H_{31}N_3O_4$

Masa exacta: 485,23

Peso molecular: 485,57

- 5 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (7.0 g, 19 mmol), 4-benciloxipiridona (3.85 g, 19.2 mmol),  $K_2CO_3$  (2.91 g, 21.1 mmol) y 8-hidroxiquinolina (418 mg, 2.88 mmol) fueron suspendidos en DMSO (50 mL) y se retiró el aire bajo vacío durante 15 minutos. Y se burbujeó argón a través del sistema durante entonces con  $N_2$ . Este proceso fue repetido y luego se agregó yoduro de cobre (547 mg, 2.88 mmol). El proceso de evacuación/purga con  $N_2$  fue repetido dos veces más, y la mezcla de reacción fue calentada a 100–120°C durante 18 horas. La mezcla fue enfriada, sometida a partición entre EtOAc y sal. Se retiraron el  $NH_4Cl$  y la fase orgánica, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y concentraron hasta sequedad. La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel,  $CH_2Cl_2/MeOH$ , 100:0 a 98:2 a 95:5 a 92:8 y luego 90:10) dio el compuesto del título (4.71 g, 51%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 5H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.10-6.03 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.89 (br t, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.82 (br t, 2H), 1.50 (s, 9H).
- 10
- 15 d) 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{24}ClN_3O_2$

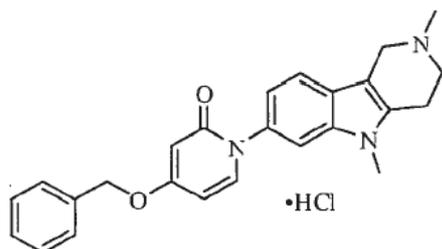
Masa exacta: 421,16

Peso molecular: 421,92

- 20 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (12.0 g, 24.7 mmol) fue disuelto en MeOH (100 mL) y se agregó HCl 2 N en  $Et_2O$  (300 ml). La reacción se dejó proceder durante 18 horas. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue sometido a partición entre  $CH_2Cl_2$  y solución saturada de  $Na_2CO_3$ . La fase orgánica fue removida, y la fase acuosa fue extraída de nuevo con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre  $Na_2SO_4$ , filtrados y concentrados hasta sequedad proveyendo la base libre del compuesto del título (8.1 g, 85%) en forma de un sólido amarillo. Una porción de la base libre fue convertida a la sal de HCl para pruebas biológicas. Base libre:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.47-7.34 (m, 6H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.98 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J = 7.5, 2.6$  Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.34 (br s, 2H), 2.78 (br s, 2H). Sal de HCl: punto de fusión (mp) 296-302 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.61-7.57 (2 3 d, 2H), 7.47-7.46 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 7.5, 2.7$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.20 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  386  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) 95.7% (AUC),  $t_R = 13.6$  min.
- 25
- 30

## Ejemplo 2

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$

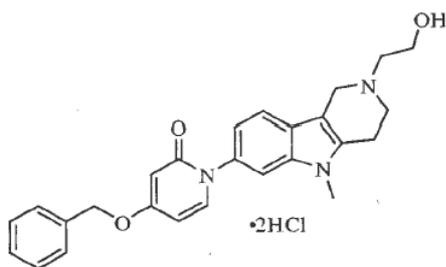
Masa exacta: 435,17

Peso molecular: 435,95

- 5 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (8.1 g, 21.0 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (2.56 mL, 31.5 mmol) fueron disueltos en MeOH (200 mL) y agitados a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó entonces triacetoxiborohidruro de sodio (8.9 g, 42.0 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La mezcla fue concentrada y el residuo fue sometido a partición entre  $CH_2Cl_2$  y solución saturada de  $Na_2CO_3$ . La fase orgánica fue removida y la fase acuosa fue extraída de nuevo con  $CH_2Cl_2$ . Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre  $Na_2SO_4$ , filtradas y concentradas hasta sequedad. La purificación por cromatografía de columna (columna con 120 g de ISCO eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla metanol amoníaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 85% de cloruro de metileno durante 60 minutos) proveyó la base libre del compuesto del título. Este fue convertido a la sal de HCl utilizando HCl 2 N en  $Et_2O$  proveyendo el compuesto del título (5.57 g, 61%) en forma de un sólido amarillo: mp 268- 274°C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.57 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 2H), 7.47-7.46 (m, 3H) 7.43-7.34 (m, 3H), 7.06 (dd,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J = 7.6, 2.7$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.75 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H, parcialmente enmascarado por el solvente), 3.13 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  400  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 97.4% (AUC),  $t_R = 14.7$  min.

### Ejemplo 3

- 20 Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2-(2-hidroxietil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{26}H_{29}Cl_2N_3O_3$

Masa exacta: 501,16

Peso molecular: 502,43

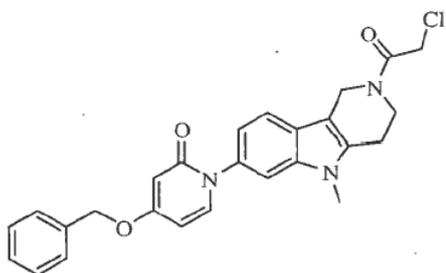
- 25 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (75 mg, 0.16 mmol), 2-yodoetanol (17  $\mu$ L, 36 mg, 0.21 mmol) y trietilamina (105  $\mu$ L, 0.82 mmol) fueron disueltos en MeCn (2 mL) y se calentaron a reflujo durante 3 horas. La mezcla fue concentrada entonces y purificada por cromatografía de columna instantánea (columna ISCO 4 g eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/amoníaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 85% de cloruro de metileno durante 30 minutos) proveyendo la base libre. Esta fue convertida a la sal de HCl (HCl 2N/ $Et_2O$ ) proveyendo el compuesto del título (22 mg, 27%) en forma de un sólido amarillo: mp 162-168°C;  $^1H$  RMN (500 MHz,

CD<sub>3</sub>OD) δ 7.63 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.51-7.50 (m, 3H) 7.46-7.43 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.82 (d, 1H, parcialmente enmascarado por el solvente), 4.520 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H, parcialmente enmascarado por el solvente); ESI MS *m/z* 430 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 95.1% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.4 min.

## 5 Ejemplo 4

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

a) 4-(Benciloxi)-1-(2-(2-cloroacetil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



10

Fórmula química: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 461,15

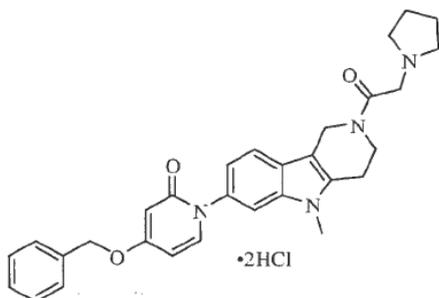
Peso molecular: 461,94

15

4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (75 mg, 0.16 mmol) fue disuelto en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) y se agregó cloruro de cloroacetilo (28 mg, 0.25 mmol). La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 1 hora y luego se separaron las fases. La fase acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados y concentrados hasta sequedad proveyendo el compuesto del título (74 mg, 97%) en forma de un sólido color beige el cual era una mezcla de rotámeros: ESI MS *m/z* 462 [M + H]<sup>+</sup>.

20

b) 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

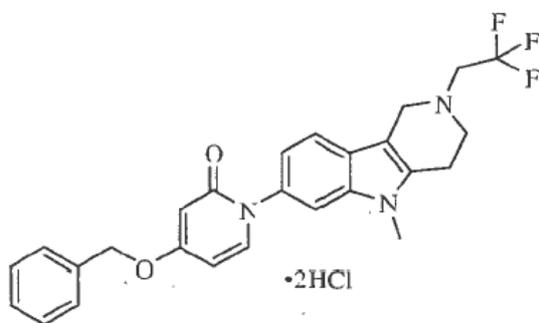
Masa exacta: 568,20

Peso molecular: 569,52

4-(Benciloxi)-1-(2-(2-cloroacetil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (70 mg, 0.15 mmol) fue disuelto en MeCN (0.5 mL) y se agregó pirrolidina (54 mg, 0.76 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 2 horas, se concentró y el residuo fue purificado por HPLC preparativa. Las fracciones fueron concentradas y el residuo fue convertido en la base libre por partición entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución salina saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica fue retirada, y la capa acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados y concentrados hasta sequedad. La conversión a la sal de HCl (HCl 2N/Et<sub>2</sub>O) proveyó el compuesto del título (74 mg, 97%) en forma de un sólido beige: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) 7.46-7.44 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.06 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.90 (m, 1H, enmascarado por el solvente), 4.82 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H); ESI MS *m/z* 497 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 95.0% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.1 min.

## Ejemplo 5

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

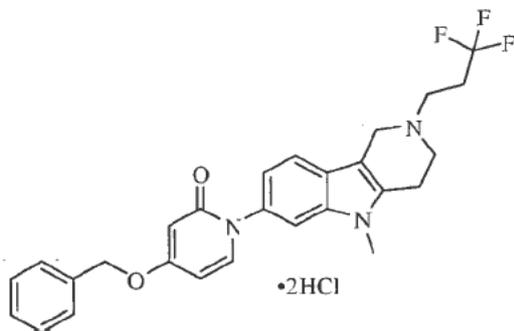
Masa exacta: 539,14

Peso molecular: 540,40

4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (75 mg, 0.16 mmol) y trietilamina (105 μL, 0.753 mmol) fueron disueltos en MeCN (2 mL) y se agregó 1,1,1-trifluoro-2-bromoetano (32 mg, 0.20 mmol). La mezcla de reacción fue calentada hasta reflujo durante 4 horas, pero no ocurrió ninguna reacción. La mezcla fue concentrada, se agregaron DMF (2 mL) y NaI (5 mg), y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. De nuevo no ocurrió reacción. Se agregó entonces triflato de 1,1,1-trifluoroetilo (76 mg, 0.328 mmol) y la mezcla fue calentada a reflujo. Después de 1.5 horas la mezcla fue concentrada y purificada por cromatografía de columna instantánea (columna ISCO 4 g eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno hasta 85% de cloruro de metileno durante 30 minutos). La purificación posterior por HPLC preparativa, seguida por conversión a la sal de HCl (HCl 2N/Et<sub>2</sub>O) proveyó el compuesto del título (6 mg, 7%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 7H), 6.87 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (q, *J* = 9.7 Hz, 2H), 3.15-3.14 (m, 2H, parcialmente enmascarado por el solvente), 2.87 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 468 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.9% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 17.3 min.

## Ejemplo 6

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{27}H_{28}Cl_2F_3N_3O_2$

Masa exacta: 553,15

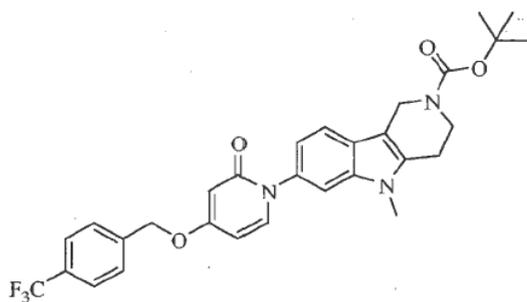
Peso molecular: 554,43

- 5 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (63 mg, 0.14 mmol) y  $K_2CO_3$  (97 mg, 0.70 mmol) fue suspendido en DMF (1 mL) y se agregó 1,1,1-trifluoro-3-bromopropano (50 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 18 horas, enfriada y sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa fue removida y la fase orgánica lavada con LiCl al 5% (5x), secada sobre  $Na_2SO_4$ , filtrada y concentrada hasta sequedad. La purificación por cromatografía de columna instantánea (columna ISCO 4 g eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/amoníaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno hasta 85% de cloruro de metileno durante 30 minutos) seguida por conversión a la sal de HCl (HCl 2N/ $Et_2O$ ) proveyó el compuesto del título (12 mg, 16%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.52-7.51 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J = 7.6, 2.7$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.96 (m, 6H, enmascarado por el solvente), 3.79-3.74 (m, 5H), 3.03-3.02 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  482  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 95.6% (AUC),  $t_R = 14.3$  min.

#### Ejemplo 7

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)piridin-2(1H)-ona dihidrato

- 20 a) 5-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



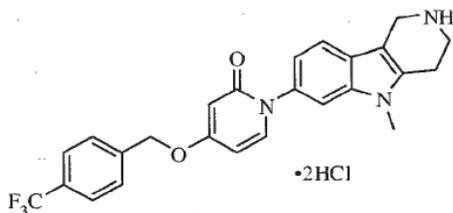
Fórmula química:  $C_{30}H_{30}F_3N_3O_4$

Masa exacta: 553,22

Peso molecular: 553,57

El compuesto fue preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 0.701 mmol) y 4-(4-(trifluorometil)benciloxi)piridin-2(1*H*)-ona (142 mg, 0.526 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (etapa c). La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos/EtOAc, 100:0 a 80:20 a 50:50 a 25:75 y luego 0:100) proveyó el compuesto del título (73 mg, 19%) en forma de un sólido que contenía una impureza: ESI MS *m/z* 554 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 525,12

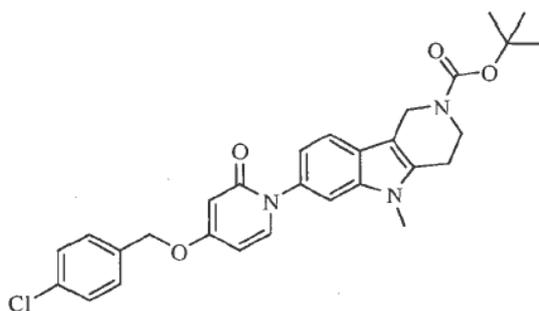
Peso molecular: 526,38

5-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (73 mg, 0.13 mmol) fue disuelto en MeOH (0.5 mL) y se agregó HCl 2 N Et<sub>2</sub>O (3 mL). La reacción se dejó proceder durante 3 horas. La mezcla fue concentrada y purificada por HPLC preparativa. La conversión a la sal de HCl (HCl/Et<sub>2</sub>O 2N) proveyó el compuesto del título (26mg, 38%) en forma de un sólido amarillo: mp 311-315 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 454 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 14.2 min.

#### Ejemplo 8

Preparación de 4-(4-clorobenciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

a) 7-(4-(4-clorobenciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

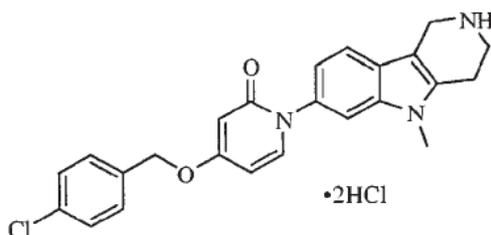
Masa exacta: 519,19

Peso molecular: 520,02

El compuesto fue preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.548 mmol) y 4-(4-clorobenciloxi)piridin-2(1*H*)-ona (129 mg, 0.548 mmol) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 (etapa c). La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos/EtOAc, 100:0 a 80:20 a

50:50 a 25:75 y luego 0:100) proveyó el compuesto del título (143 mg, 50%) en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 6H), 7.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.05-6.02 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.64 (br s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.82 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H).

b) 4-(4-Clorobenciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



5

Fórmula química:  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$

Masa exacta: 491,09

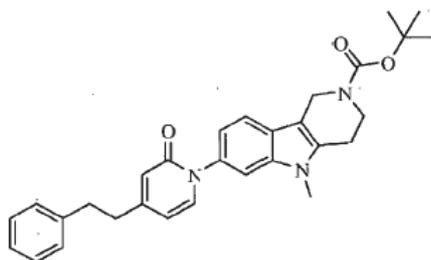
Peso molecular: 492,83

10 7-(4-(4-clorobenciloxi)-2-oxipiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (143 mg, 0.275 mmol) fue disuelto en MeOH (1 mL) y se agregó HCL 2 N en  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL). La reacción se dejó proceder durante 3 horas. El precipitado resultante fue recolectado por filtración y lavado con  $\text{Et}_2\text{O}$  para proveer el compuesto del título (95 mg, 71%) en forma de un sólido amarillo: mp 305-310 °C dec;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.54 (br s, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (s, 5H), 6.99 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.12 (dd,  $J = 7.8, 2.7$  Hz, 1H), 5.99 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  420  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC (Método B) 97% (AUC),  $t_R = 13.99$  min.

15 Ejemplo 9

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-fenetilpiridin-2(1H)-ona diclorhidrato

a) 5-metil-7-(2-oxo-4-fenetilpiridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$

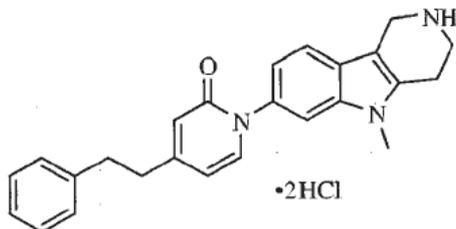
Masa exacta: 483,25

Peso molecular: 483,60

20

25 El compuesto fue preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.548 mmol) y 4-fenetilpiridin-2(1H)-ona (109 mg, 0.548 mmol) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 (etapa c). La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel hexanos/ $\text{EtOAc}$ , 100:0 a 80:20 a 50:50 a 25:75 y luego 0:100) proveyó el compuesto del título (126 mg, 48%) en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 3H, parcialmente enmascarado por el solvente), 7.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.10 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 4H), 1.51 (s, 9H).

b) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-fenetilpiridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O$

Masa exacta: 455,15

Peso molecular: 456,41

5

5-metil-7-(2-oxo-4-fenetilpiridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0.248 mmol) fue disuelto en MeOH (1.5 mL) y se agregó HCL 2 N en Et<sub>2</sub>O (5 mL). La reacción se dejó proceder durante 3 horas. El precipitado resultante fue recolectado por filtración y lavado con Et<sub>2</sub>O para proveer el compuesto del título (90 mg, 80%) en forma de un sólido amarillo: mp 282-286°C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H); ESI MS *m/z* 384 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.3 min.

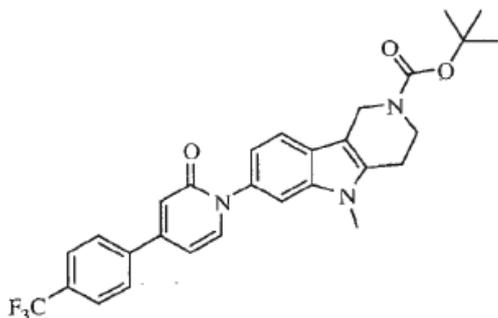
10

Ejemplo 10

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

15

a) 5-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{29}H_{28}F_3N_3O_3$

Masa exacta: 523,21

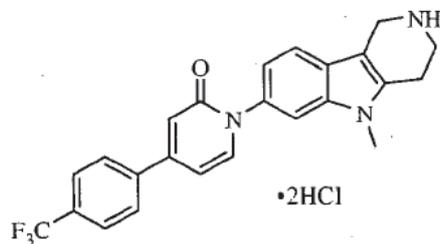
Peso molecular: 523,55

20

El compuesto fue preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (153 mg, 0.418 mmol) y 4-(4-(trifluorometil)fenil)piridina-2(1*H*)-ona (100 mg, 0.418 mmol) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 (etapa c). La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel hexanos/EtOAc, 100:0 a 80:20 a 50:50 a 25:75 y luego 0:100) proveyó el compuesto del título (98 mg, 45%) en forma de un sólido amarillo/verde: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (s, 4H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.86 (br s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.84 (br s, 2H), 1.51 (s, 9H).

25

b) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{22}Cl_2F_3N_3O$

Masa exacta: 495,11

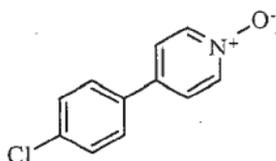
Peso molecular: 496,35

- 5 El 5-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (95 mg, 0.18 mmol) fue disuelto en MeOH (2 mL) y se agregó HCL 2 N en Et<sub>2</sub>O (10 mL). La reacción se dejó proceder durante 3 horas. El precipitado resultante fue recolectado por filtración y lavado con Et<sub>2</sub>O para proveer el compuesto del título (45 mg, 50%) en forma de un sólido amarillo pálido: mp 318-323 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 424 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 97.6% (AUC), *tR* = 13.9 min.

#### Ejemplo 11

Preparación de 4-(4-Clorofenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

a) 4-(4-Clorofenil)piridina 1-óxido Número de registro Beilstein 5510914



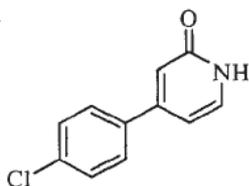
15 Fórmula química:  $C_{11}H_8ClNO$

Masa exacta: 205,03

Peso molecular: 205,64

- 20 4-Cloropiridina-N-óxido (1.5 g, 12 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (2.7 g, 17 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.78 g, 34.6 mmol) fueron suspendidos en DMSO (15 mL) y se agregó [1,1'-bis((difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)) (225 mg, 0.276 mmol). La mezcla de reacción fue colocada bajo vacío durante 20 minutos y luego se purgó con N<sub>2</sub>. Este proceso fue repetido y la mezcla de reacción fue calentada a 120°C durante 3 horas, enfriada y sometida a partición entre acetato de etilo y salmuera. La fase acuosa fue removida y la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada hasta sequedad. La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos/EtOAc, 100:0 a 80:20 a 50:50 y luego 5:75 seguido por cloruro de metileno/MeOH 100:0 a 95:5 y luego 90:10) proveyó el compuesto del título (1.05 g, 44%) en forma de un sólido gris: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.58-7.43 (m, 6H).

b) 4-(4-Clorofenil)piridin-2(1H)-ona



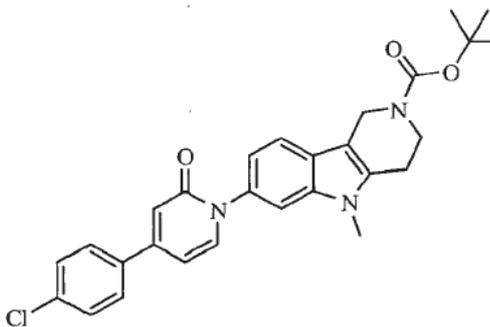
Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClNO

Masa exacta: 205,03

Peso molecular: 205,64

5 4-(4-Clorofenil)piridina 1-óxido (1.04 g, 5.07 mmol) y anhídrido acético (25 mL) fueron calentados a reflujo durante 24 horas. La mezcla fue concentrada entonces, y se agregó NaOH 1 N (10 mL) en MeOH (10 mL). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 1 hora, luego enfriada, concentrada y purificada por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, cloruro de metileno/MeOH 100:0 a 98:2 a 95:5 y luego 90:10) proveyendo el compuesto del título (500 mg, 48%) en forma de un sólido blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.64 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H).

c) 7-(4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 489,18

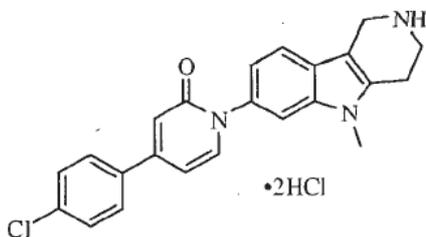
Peso molecular: 489,99

15

El compuesto fue preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 0.685 mmol) y 4-(4-clorofenil)piridina-2(1*H*)-ona (100 mg, 0.418 mmol) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 (etapa c). La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos/EtOAc, 100:0 a 80:20 a 50:50 a 25:75 y luego 0:100) proveyó el compuesto del título (59 mg, 18%) en forma de un sólido que contenía una impureza: ESI MS *m/z* 490 [M + H]<sup>+</sup>.

20

d) 4-(4-Clorofenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{23}H_{22}Cl_3N_3O$

Masa exacta: 461,08

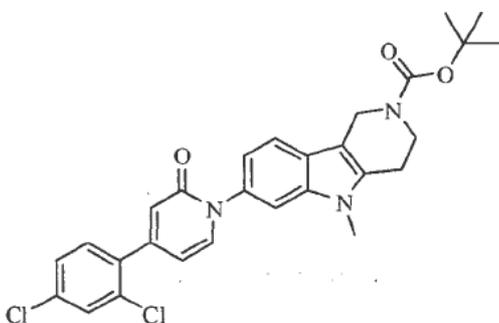
Peso molecular: 462,80

- 5 7-(4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (59 mg, 0.12 mmol) fue disuelto en MeOH (0.5 mL) y se agregó HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (3 mL). La reacción se dejó proceder durante 3 horas. La mezcla fue concentrada y purificada por HPLC preparativa. La conversión a la sal de HCl (HCl 2N en Et<sub>2</sub>O) proveyó el compuesto del título (22 mg, 40%) en forma de un sólido amarillo pálido: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.80-7.78 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58-7.57 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 390 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.2% (AUC), *tR* = 16.3 min.

#### Ejemplo 12

Preparación de 4-(2,4-Diclorofenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

a) 7-(4-(2,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



15

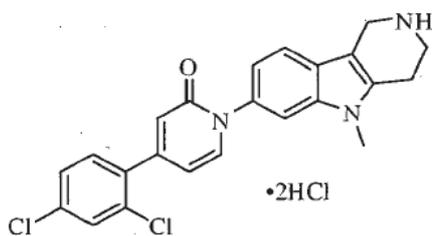
Fórmula química:  $C_{28}H_{27}Cl_2N_3O_3$

Masa exacta: 523,14

Peso molecular: 524,44

- 20 El compuesto fue preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.548 mmol) y 4-(2,4-diclorofenil)piridina-2(1H)-ona (132 mg, 0.548 mmol) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 (etapa c). La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos/EtOAc, 100:0 a 80:20 a 50:50 y luego 5:75) proveyó el compuesto del título (56 mg, 20%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56-7.52 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.10 (br s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (br s, 2H), 1.51 (s, 9H).

- 25 b) 4-(2,4-Diclorofenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

Fórmula química:  $C_{23}H_{21}Cl_4N_3O$ 

Masa exacta: 495,04

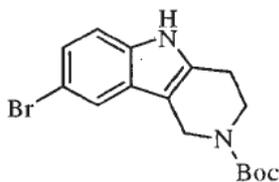
Peso molecular: 497,24

- 5 7-(4-(2,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (56 mg, 0.11 mmol) fue disuelto en MeOH (1.0 mL) y se agregó HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (5 mL). La reacción se dejó proceder durante 3 horas. La mezcla fue concentrada y purificada por HPLC preparativa. La conversión a la sal de HCl (HCl 2N en Et<sub>2</sub>O) proveyó el compuesto del título (22 mg, 42%) en forma de un sólido amarillo: mp 321-324 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 424 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 14.1 min.

## Ejemplo 13

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 8-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo

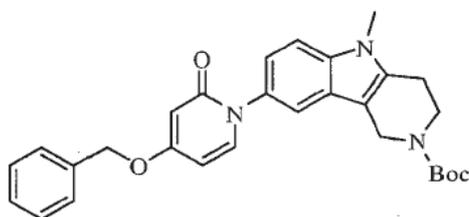
15 Fórmula química:  $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$ 

Masa exacta: 350,0630

Peso molecular: 351,2383

- 20 A una mezcla de clorhidrato 4-bromobencilhidrazina (1.00 g, 4.47 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.89 g, 4.5 mmol) se agregó EtOH (10 mL) y HCl concentrado (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se agitó a 90°C hasta que se terminó la reacción. Luego la mezcla fue concentrada y el residuo fue disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y CH<sub>3</sub>OH (5 mL). A la solución anterior se agregó Boc<sub>2</sub>O (1.46 g, 6.69 mmol), TEA (0.94 mL, 6.7 mmol) y DMAP (55 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que estuvo completa. La mezcla fue concentrada y el residuo fue disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (sílica gel, hexanos/EtOAc, 1:1) dio el compuesto del título (1.12 g, 72%) en forma de una espuma amarilla:
- 25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.5 (s, 9H); ESI MS *m/z* 351 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 8-4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo

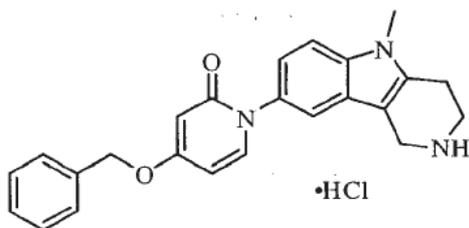


Fórmula química:  $C_{29}H_{31}N_3O_4$

Masa exacta: 485,2315

Peso molecular: 485,5741

- 5 Una solución de 8-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (0.53g, 1.5 mmol) en DMF (6 mL) se agregó NaH (dispersión a 60% en peso en aceite mineral, 91 mg, 2.3 mmol) y  $CH_3I$  (0.14 mL, 2.3 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción fue terminada. Luego la reacción fue detenida con  $H_2O$  y extraída con  $CH_2Cl_2$ . La capa orgánica fue lavada con  $H_2O$  y LiCl al 5%, secada con  $Na_2SO_4$ , filtrada y concentrada para dar tert-butilo 8-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato, el cual fue usado directamente sin purificación.
- 10 A una mezcla de 8-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (0.48 g, 1.3 mmol), 4-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona (264 mg, 1.31 mmol), 8-hidroxiquinolina (29 mg, 0.20 mmol),  $K_2CO_3$  (217 mg, 1.57 mmol) y CuI (38 mg, 0.20 mmol) se agregó DMSO (5 mL). La mezcla de reacción fue desgasificada y llenada de nuevo con  $N_2$ . La mezcla de reacción fue calentada a  $130^\circ C$  y agitada a  $130^\circ C$  durante la noche. Después de enfriada, la mezcla fue filtrada a través de una capa de celita. El filtrado fue diluido con  $CH_2Cl_2$ , lavado con  $H_2O$  y LiCl al 5%, secado con  $Na_2SO_4$ , filtrado y concentrado. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, 5%  $CH_3OH$  en  $CH_2Cl_2$ ) dio el compuesto del título (0.28 g, 44%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36-7.29 (m, 8H), 7.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  486  $[M + H]^+$ .
- 20 c) 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{24}ClN_3O_2$

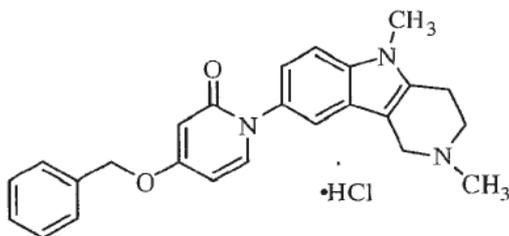
Masa exacta: 421,16

Peso molecular: 421,92

- 25 A una solución de 8-4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (180 mg, 0.37 mmol) en  $CH_3OH$  (2 mL) se agregó HCl 1N en  $Et_2O$  (2 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción se termino. El sólido resultante fue secado bajo vacío para dar el compuesto del título (142 mg, 91%) en forma de un sólido amarillo: mp  $280-285^\circ C$  (se descompone);  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 5H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 7.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.21 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  386  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 98.8% (AUC),  $t_R = 12.9$  min.
- 30

## Ejemplo 14

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química:  $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$ 

Masa exacta: 435,17

Peso molecular: 435,95

5

A una solución de 4-(benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0.26 mmol) en  $CH_3OH$  (3 mL) se agregó formaldehído (30  $\mu L$ , 0.29 mmol) y  $NaBH(OAc)_3$  (110 mg, 0.52 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción se terminó. Luego la mezcla fue concentrada y el residuo fue disuelto en  $CH_2Cl_2$ . La capa orgánica fue lavada con  $H_2O$  y  $LiCl$  al 5%, secada con  $Na_2SO_4$ , filtrada y concentrada. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, 10%  $CH_3OH$  en  $CH_2Cl_2$ ) dio 4-(benciloxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)piridin-2(1H)-ona (102 mg, 98%) en forma de un sólido amarillo. La base libre fue convertida a la sal de  $HCl$  para dar el compuesto del título (100 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo; mp 264-268  $^{\circ}C$  (se descompone);  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.26 (s, 1H), 7.56-7.36 (m, 8H), 7.10 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.10 (dd,  $J = 7.5, 3.0$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  400  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) > 99% (AUC),  $t_R = 12.9$  min.

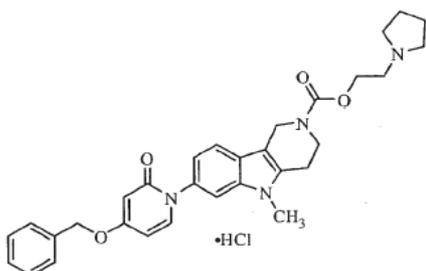
10

15

## Ejemplo 15

Preparación de 2-(Pirrolidin-1-il)etil-7-4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato clorhidrato

20

Fórmula química:  $C_{31}H_{35}ClN_4O_4$ 

Masa exacta: 562,23

Peso molecular: 563,09

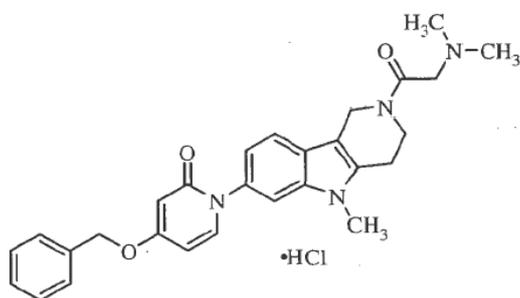
Una solución de 4-benciloxi-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato (100 mg, 0.24 mmol) en  $DMSO$  (2 mL) se agregó 1-(2-cloroetil)pirrolidina clorhidrato (53 mg, 0.29 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (313 mg, 1.06 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo  $Ar$  hasta que la reacción se terminó. La reacción fue detenida con agua y extraída con  $CH_2Cl_2$ . La capa orgánica fue lavada con  $H_2O$  y  $LiCl$  al 5%, secada con  $Na_2SO_4$ , filtrada y

25

concentrada. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, 5% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 2-(pirrolidin-1-il)etil-7-4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato (56 mg, 44%) en forma de una espuma amarilla. La base libre fue convertida en la sal de HCl para dar el compuesto del título (44 mg, 73%) en forma de un sólido amarillo: mp 95-97 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.78-7.75 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 6H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.33-6.31 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.49-4.48 (m, 2H), 3.94-3.93 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.57 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 4H); ESI MS *m/z* 527 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) > 99 % (AUC), *t*<sub>R</sub> = 13.8 min.

## Ejemplo 16

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2-(2-(dimetilamino)acetil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

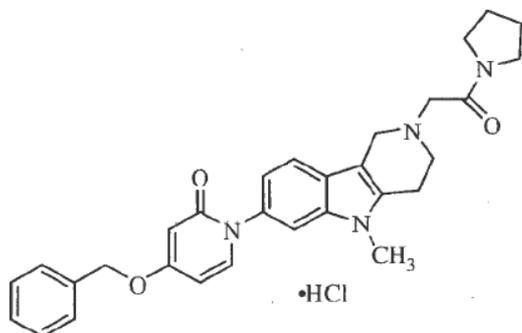
Masa exacta: 506,21

Peso molecular: 507,02

Una solución de 4-benciloxi-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0.26 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se agregó cloruro de 2-cloroacetilo (29 µL, 0.36 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.1 mL, 0.7 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción se terminó. Después de que el solvente fue retirado, el residuo fue disuelto en DMF. A la solución en DMF se agregó (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH (64 µL, 1.2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166 mg, 1.2 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 70°C y agitada a 70°C hasta que la reacción se terminó. Después de que fue enfriada, la reacción fue detenida con agua y extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica fue lavada con H<sub>2</sub>O y LiCl al 5%, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, 10% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 4-(benciloxi)-1-(2-(2-(dimetilamino)acetil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (58 mg, 51%) en forma de una espuma amarilla. La base libre fue convertida en la sal de HCl para dar el compuesto del título (31 mg, 50%) en forma de un sólido amarillo y como una mezcla de rotámeros: mp 135-140 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.75-7.71 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 6H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.70 (2 x s, 3H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.97-2.94 (2 x s, 6H); ESI MS *m/z* 471 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 97.0 % (AUC), *t*<sub>R</sub> = 13.2 min.

## Ejemplo 17

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridina-2(1*H*)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

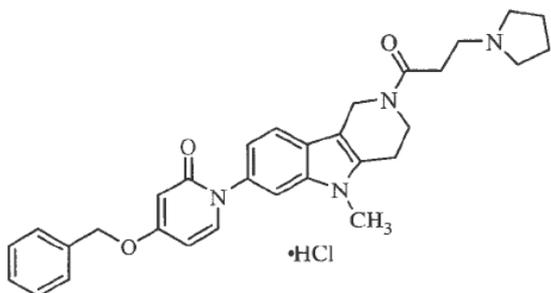
Masa exacta: 532,22

Peso molecular: 533,06

- 5 Una solución de 4-benciloxi-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0.26 mmol) en DMF (3 mL) se agregó 2-cloro-1-(pirrolidin-1-il)etanone (77 mg, 0.52 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72 mg, 0.52 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 70°C y agitada a 70°C hasta que la reacción se terminó. Después de que fue enfriada, la reacción fue detenida con agua y extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica fue lavada con H<sub>2</sub>O y LiCl al 5%, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, 5% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 4-(benciloxi)-1-(5-metil-2-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridina-2(1H)-ona (35 mg, 27%) en forma de una espuma amarilla. La base libre fue convertida en la sal para dar el compuesto el título (30 mg, 80%) en forma de un sólido amarillo: mp 162-166 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 6H), 7.06 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 4H); ESI MS m/z 497 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 97.9 % (AUC), t<sub>R</sub> = 13.4 min.

## Ejemplo 18

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(3-(pirrolidin-1-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridina-2(1H)-ona clorhidrato



20

Fórmula química: C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 546,24

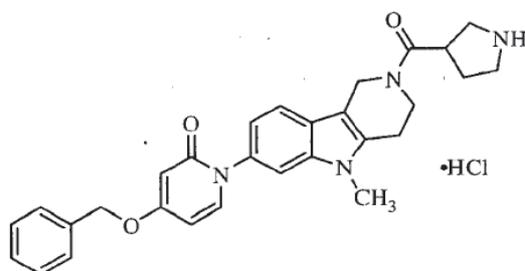
Peso molecular: 547,09

5 A una solución de 4-benciloxi-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0.26 mmol) en DMF (3 mL) se agregó O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (148 mg, 0.389 mmol), clorhidrato del ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico (56 mg, 0.31 mL) y Et<sub>3</sub>N (73 μL, 0.52 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo argón hasta que la reacción se terminó. La reacción fue detenida con agua y extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica fue lavada con H<sub>2</sub>O y LiCl al 5%, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, seguido por filtración y concentración.

10 La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, 5% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 4-(benciloxi)-1-(5-metil-2-(3-(pirrolidin-1-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridina-2(1*H*)-ona en forma de una espuma amarilla. La base libre fue convertida en la sal de HCl para dar el compuesto del título (75 mg, 86%) en forma de un sólido amarillo: mp 110-115 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.79-7.76 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.70-3.69 (m, 5H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.18-2.89 (m, 8H), 2.18-2.04 (m, 4H); ESI MS *m/z* 511 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 97.7 % (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.6 min.

## Ejemplo 19

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidina-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

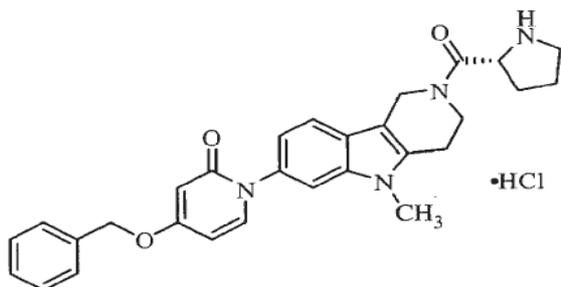
Masa exacta: 518,21

Peso molecular: 519,03

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 18, pero sustituyendo el ácido 1-(tert -butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico por clorhidrato del ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico, se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 78% (118 mg). El sólido amarillo fue disuelto en CH<sub>3</sub>OH (3 mL) y fue tratado con HCl 1N en Et<sub>2</sub>O (2 mL). El sólido resultante fue aislado por filtración y secado bajo vacío para dar el compuesto del título (90 mg, 90%) en forma de un polvo verde-amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.75-7.72 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 6.29-6.27 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.79-4.76 (m, 2H), 4.14-3.97 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 3H), 3.04-3.03 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 1H); ESI MS *m/z* 483 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.1 % (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.2 min.

## Ejemplo 20

Preparación de (*R*)-4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidina-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

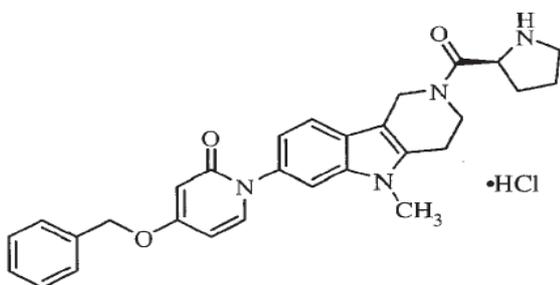
Masa exacta: 518,21

Peso molecular: 519,03

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19, pero sustituyendo el ácido (R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico por ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (67 mg, 50%) en forma de un sólido amarillo y como una mezcla de rotámeros: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82-7.79 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 6.36 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.82-4.81 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.71-3.69 (2 x s, 3H), 3.58-3.34 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.17-1.85 (m, 3H); ESI MS *m/z* 483 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99 % (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.3 min.

#### Ejemplo 21

Preparación de (S)-4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidina-2-carbonil))-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

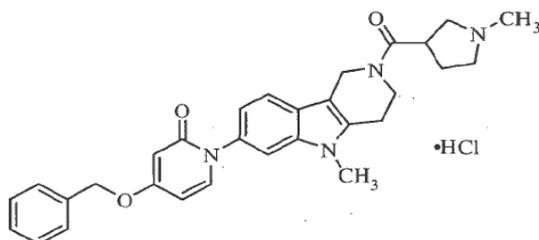
Masa exacta: 518,21

Peso molecular: 519,03

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20, pero sustituyendo el ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico por ácido (R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (47 mg, 72%) en forma de un sólido amarillo y como una mezcla de rotámero: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82-7.79 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 6.36 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.82-4.81 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.71-3.69 (2 x s, 3H), 3.58-3.34 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.17-1.85 (m, 3H); ESI MS *m/z* 483 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99 % (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.3 min.

#### Ejemplo 22

- 25 Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(1-metilpirrolidina-3-carbonil))-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

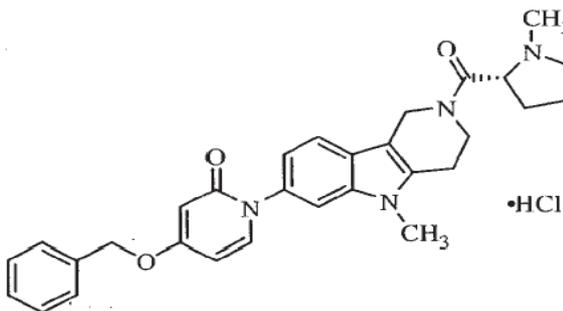
Masa exacta: 532,22

Peso molecular: 533,06

- 5 A una solución de 4-(benciloxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidina-3-carbonil))-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato (105 mg, 0.197 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (3 mL) se agregó Et<sub>3</sub>N (40 μL, 0,29 mmol), formaldehído (23 μL, 0.29 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (86 mg, 0.41 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción se terminó. Luego la mezcla fue concentrada y el residuo fue disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica fue lavada con H<sub>2</sub>O y LiCl al 5%, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, seguido por filtración y concentración. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, 10% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 4-(benciloxi)-1-(5-metil-2-(1-metilpirrolidina-3-carbonil))-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (60 mg, 60%) en forma de un sólido amarillo. La base libre fue convertida en la sal de HCl para dar el compuesto del título (43 mg, 80%) en forma de un sólido amarillo y como una mezcla de rotámeros: mp 132-136 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.61-7.33 (m, 8H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.29-6.27 (m, 1H), 6.12-6.11 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.79-4.76 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.92-2.91 (m, 1H), 2.81-2.78 (2 x s, 3H), 2.52-2.36 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 1H); ESI MS *m/z* 497 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.7 % (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.6 min.

## Ejemplo 23

Preparación de (R)-4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(1-metilpirrolidina-2-carbonil))-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 532,22

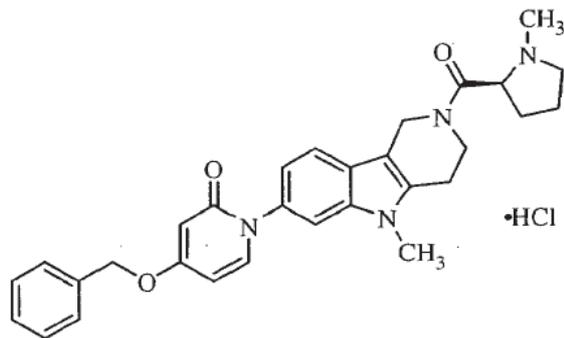
Peso molecular: 533,06

- 25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22, pero sustituyendo (R)-4-(benciloxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidina-2-carbonil))-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato por 4-(benciloxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidina-3-carbonil))-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato, se obtuvo el compuesto del título (80 mg, 67%) en forma de un sólido amarillo y como una mezcla de rotámeros: mp 158-162 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.61-7.33 (m, 8H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.30 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.92-

3.90 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.69-3.68 (2s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.96-2.94 (2s, 3H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  497  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) > 99 % (AUC),  $t_R$  = 13.4 min.

## Ejemplo 24

- 5 Preparación de (S)-4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(1-metilpirrolidina-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{30}H_{33}ClN_4O_3$

Masa exacta: 532,22

Peso molecular: 533,06

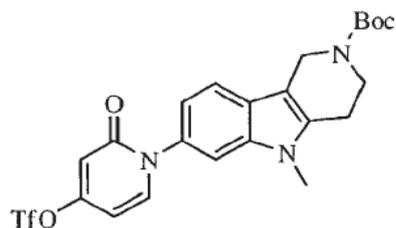
10

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22, pero sustituyendo (S)-4-(benciloxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidina-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato, por 4-(benzoil)-1-(5-metil-2-(pirrolidina-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato, se obtuvo el compuesto del título (40 mg, 61%) en forma de un sólido amarillo y como una mezcla de rotámeros: mp 154-160 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.61-7.33 (m, 8H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.30 (dd,  $J = 7.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.69-3.68 (2s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.96-2.94 (2 x s, 3H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  497  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 98.9 % (AUC),  $t_R$  = 13.3 min.

## Ejemplo 25

- 20 Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-fluorofenil)piridina-2(1H)-ona clorhidrato

a) 5-metil-7-(2-oxo-4-(trifluorometilsulfonilo)piridina-1(2H)-il)3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{23}H_{24}F_3N_3O_6S$

Masa exacta: 527,13

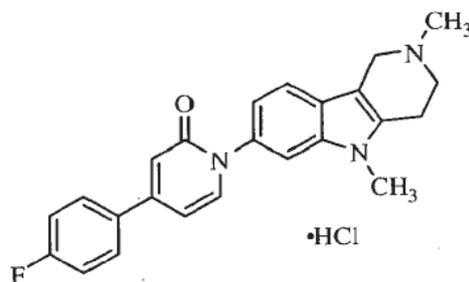
Peso molecular: 527,51

25

Una solución de 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (0.98g, 2.0 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (30 mL) se agregaron Pd/C al 5% (0.3 g) y formiato de amonio (0.32 g, 5 mmol) bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue calentada a 90°C y agitada a 90°C hasta que la reacción se terminó. Después de ser enfriada, la mezcla de reacción fue filtrada a través de una capa de celita. El solvente fue concentrado para dar tert-butilo 7-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato, el cual fue utilizado directamente sin purificación.

A una solución de 7-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (800 mg, 2.02 mmol) en THF (10 mL) se agregó LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2.6 mL, 2.6 mmol) seguido por PhN(Tf)<sub>2</sub> (0.94 g, 2.6 mmol) bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción se terminó. Entonces la mezcla fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel hexanos/EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del título (0.42 g, 40%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57-7.53 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); ESI MS *m/z* 528 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-fluorofenil)piridina-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>3</sub>O

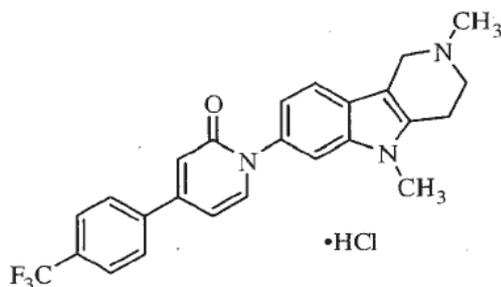
Masa exacta: 423,15

Peso molecular: 423,91

A una solución de tert-butilo 5-metil-7-(2-oxo-4-(trifluorometilsulfonilo)piridina-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato (100 mg, 0.19 mmol) en DMS (2 mL) se agregó ácido 4-fluorofenilborónico (66 mg, 0.48 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66 mg, 0.48 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (14 mg, 0.019 mmol). La mezcla de reacción fue desgasificada, luego llenada de nuevo con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción fue agitada a 80°C en un baño de aceite precalentado durante 2 horas. Después de enfriamiento, la reacción fue detenida con agua y extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica fue lavada con H<sub>2</sub>O y LiCl al 5%, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, seguido por filtración y concentración. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, 5% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio un sólido amarillo (120 mg, >100%). El sólido fue disuelto en CH<sub>3</sub>OH (2 mL) y tratado con HCl 1 N en Et<sub>2</sub>O (1.9 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción se terminó. Después de que el solvente fue removido, el sólido resultante fue disuelto en CH<sub>3</sub>OH (3 mL). Se agregaron secuencialmente Et<sub>3</sub>N (40 μL), formaldehído (22 μL, 0.29 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub>. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción se terminó. El solvente fue removido, y el residuo fue disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica fue lavada con H<sub>2</sub>O y LiCl al 5%, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, seguido por filtración y concentración. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, 5% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-fluorofenil)piridina-2(1*H*)-ona (37 mg 50% de rendimiento en tres etapas) en forma de un sólido amarillo. La base libre fue convertida en la sal de HCl para dar el compuesto del título (36.5 mg, 91%) en forma de un sólido amarillo: mp 276 - 280 °C (se descompone); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82-7.79 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS *m/z* 388 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.1 % (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.8 min.

#### Ejemplo 26

Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometilfenil)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{25}H_{23}ClF_3N_3O$

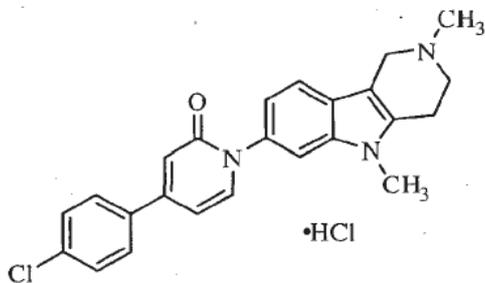
Masa exacta: 473,15

Peso molecular: 473,92

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 (etapa b) pero sustituyendo el ácido 4-trifluorometilfenilborónico por el ácido 4-fluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título (47 mg, 53%) en forma de un sólido amarillo: mp 270-274 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  438  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99 % (AUC),  $t_R = 13.8$  min.

#### 10 Ejemplo 27

Preparación de 4-(4-Clorofenil)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O$

Masa exacta: 439,12

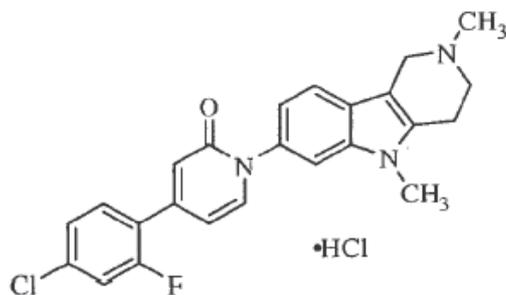
Peso molecular: 440,36

#### 15

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 (etapa b), pero sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por el ácido 4-fluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título (55 mg, 65%) en forma de un sólido amarillo: mp 276-280 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.77-7.75 (m, 3H), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 7.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  404  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 98 % (AUC),  $t_R = 13.4$  min.

#### Ejemplo 28

Preparación de 4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{22}Cl_2FN_3O$

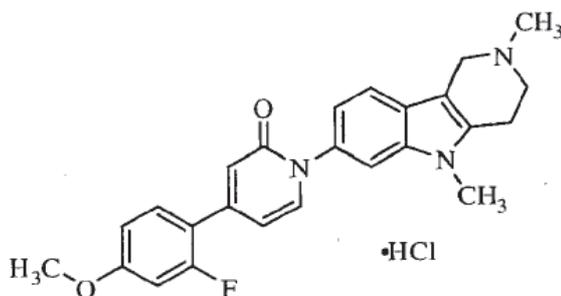
Masa exacta: 457,11

Peso molecular: 458,36

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 (etapa b), pero sustituyendo el ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título (20 mg, 32%) en forma de un sólido amarillo: mp 270-274 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 4.77 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  422  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 12.9$  min.

#### Ejemplo 29

Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{25}H_{25}ClFN_3O_2$

Masa exacta: 453,16

Peso molecular: 453,94

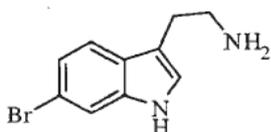
- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 (etapa b), pero sustituyendo el ácido 2-fluoro-4-metoxifenilborónico por el ácido 4-fluorofenilborónico, el compuesto del título (46 mg, 53%) fue obtenido en forma de un sólido amarillo: mp 280-282 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.15 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 13.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  418  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99 % (AUC),  $t_R = 12.9$  min.

#### Ejemplo 30

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 2-(6-Bromo-1H-indol-3-il)etanamina

Registro Beilstein número 6056308



Fórmula química:  $C_{10}H_{11}BrN_2$

Masa exacta: 238,01

Peso molecular: 239,11

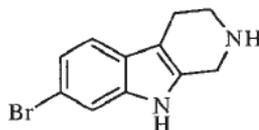
5

Se hizo reaccionar 3-bromofenilhidrazina clorhidrato (20.0 g, 85.8 mmol) de acuerdo con el procedimiento de Mascal et al. (Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gari C.; Gilmore, Jeremy; Mascal, Mark; et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378 - 3387) para proveer el compuesto del título como una mezcla 1:1 de los regioisómeros 6-bromo y 7-bromo (13.2 g, 65%), obtenidas en forma de un sólido color naranja: ESI MS  $m/z$  239  $[M + H]^+$ .

10

b) 7-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol

Número de Registro Beilstein 5935540



Fórmula química:  $C_{11}H_{11}BrN_2$

Masa exacta: 250,01

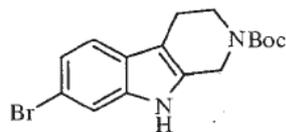
Peso molecular: 251,12

15

Se hizo reaccionar el 2-(6-bromo-1H-indol-3-il)etanamina (13.2 g, 55.2 mmol) de acuerdo con el procedimiento de Mascal et al. (Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gari C.; Gilmore, Jeremy; Mascal, Mark; et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387) para proveer el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de los regioisómeros 7-bromo y 8-bromo (8.8 g, 63%), obtenido como un sólido color naranja: ESI MS  $m/z$  251  $[M + H]^+$ .

20

c) 7-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$

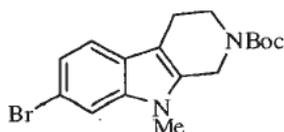
Masa exacta: 350,06

Peso molecular: 351,24

25

5 El 7-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (8.81 g, 35.1 mmol, presente como una mezcla con el regioisómero 8-bromo) fue suspendido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y THF (10 mL). Se agregaron Boc anhídrido (7.83 g, 38.6 mmol) y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). Después de 24 horas, la mezcla fue concentrada. La purificación por cromatografía en columna instantánea (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 97:3 a 70:30) separó los regioisómeros 7 y 8 y dio el compuesto del título (3.37 g, 27%) en forma de un polvo blanco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (br s, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.61 (br s, 2H), 3.75 (br s, 2H), 2.76 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H).

d) 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



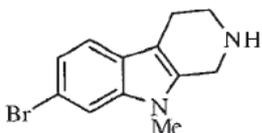
Fórmula química: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 364,08

Peso molecular: 365,26

15 El 7-bromo-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (1.96 g, 5.58 mmol) fue disuelto en DMF (20 mL) y se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 330 mg, 8.37 mmol). Después de 30 minutos, se agregó yoduro de metilo (0.52 mL, 8.4 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla fue diluida con cloruro de metileno y lavada con solución de cloruro de litio al 5% (5x), secada y concentrada. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 97:3 a 75:25) dio el compuesto del título (1.75 g, 86%) en forma de un polvo blanco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.76 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H).

20 e) 7-Bromo-9-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol



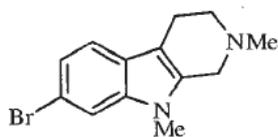
Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>

Masa exacta: 264,03

Peso molecular: 265,15

25 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (1.75 g, 4.79 mmol) fue disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (TFA) (10 mL). Después de agitar durante 1 hora la mezcla fue diluida con cloruro de metileno (50 mL), lavada con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sobre sulfato de sodio y concentrada para proveer el compuesto del título (1.24 g, 97%) en forma de un aceite amarillo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H).

30 f) 7-Bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol



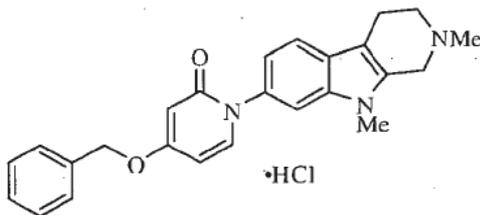
Fórmula química:  $C_{13}H_{15}BrN_2$

Masa exacta: 278,04

Peso molecular: 279,18

5 El 7-bromo-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (1.24 g, 4.68 mmol) fue disuelto en una mezcla de MeOH (20 mL) y  $CH_2Cl_2$  (5 mL) y se agregó formaldehído (0.56 mL solución acuosa al 37%). Después de agitar durante 1 hora, se agregó  $NaBH(OAc)_3$  (1.98 g, 9.34 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. La mezcla fue diluida con cloruro de metileno (50 mL), lavada con solución saturada de  $Na_2CO_3$ , concentrada y purificada por cromatografía de columna  
10 instantánea (columna ISCO de 40 g que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 90% de cloruro de metileno durante 30 min a 40 mL/min) para proveer el compuesto del título (1.15 g, 88%) en forma de un polvo blanco:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.86-2.76 (m, 4H), 2.56 (s, 3H).

g) 4-(Benciloxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$

15

Masa exacta: 435,17

Peso molecular: 435,95

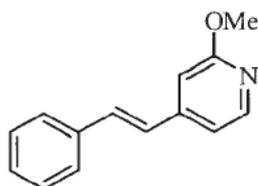
Una solución en agitación de 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (250 mg, 0.895 mmol) en DMSO (4 mL) bajo nitrógeno fue tratada secuencialmente con 4-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona (180 mg, 0.895 mmol), 8-hidroxiquinolina (20 mg, 0.14 mmol),  $CuI$  (196 mg, 1.04 mmol) y  $K_2CO_3$  (142 mg, 1.04 mmol). La mezcla fue colocada bajo vacío 30 minutos y luego purgada con nitrógeno. Después de agitar durante la noche a 130 °C, la mezcla fue dejada enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con  $CH_2Cl_2$ , se lavó con salmuera, con secado con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración. La purificación por cromatografía de columna (columna ISCO de 12g que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 80% de cloruro de metileno durante 30 min a 25 mL/min) proveyó la base libre. Esta se disolvió en cloruro de metileno (2 mL) y se trató con HCl 2N en  $Et_2O$  (1 equivalente) y la mezcla fue concentrada para proveer el compuesto del título (131 mg, 33%) en forma de un sólido amarillo: mp 270-274 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.67-7.63 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.08 (dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.40 (dd,  $J = 7.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.58 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 5H); ESI MS  $m/z$  400  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >98.9% (AUC),  $t_R = 13.0$  min.

30

### Ejemplo 31

Preparación de 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-fenetilpiridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) (E)-2-Metoxi-4-estirilpiridina



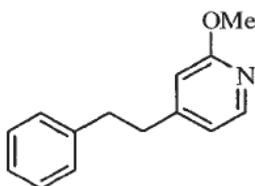
Fórmula química: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO

Masa exacta: 211,10

Peso molecular: 211,26

5 Se agitaron en DMSO (15 mL) bajo vacío durante 30 minutos 4-Bromo-2-metoxipiridina (1.85 g, 9.84 mmol), ácido (*E*)-fenilvinilborónico (4.3 g, 30 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 g, 30 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (400 mg, 0.5 mmol). El matraz fue purgado con nitrógeno y la mezcla fue calentada a 90 °C durante 30 minutos. Después del enfriamiento, la mezcla fue diluida con cloruro de metileno y lavada con solución de cloruro de litio al 5% (5x), secada, concentrada, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexano/acetato de etilo, 97:3 a 75:25) para proveer el compuesto del título (1.93 g, 93%) en forma de un aceite color naranja: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 4H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).

b) 2-Metoxi-4-fenetilpiridina



Fórmula química: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO

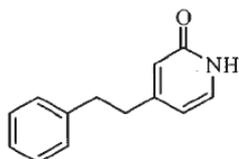
Masa exacta: 213,12

Peso molecular: 213,28

15

20 El (*E*)-2-metoxi-4-estirilpiridina (22.15 g, 104.8 mmol) fue disuelto en MeOH (400 mL) y desgasificado con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó paladio sobre carbono (10%, húmedo, 5 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción fue desgasificada de nuevo, y el catalizador fue removido por filtración. La concentración de filtrado proveyó el compuesto del título (22 g, 98%) en forma de un aceite verde: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.69-6.67 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H).

c) 4-Fenetilpiridin-2(1*H*)-ona



Fórmula química: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO

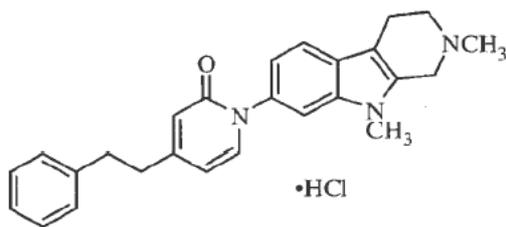
Masa exacta: 199,10

Peso molecular: 199,25

25

El 2-metoxi-4-fenilpiridina (22.0 g, 102 mmol) fue agitado en ácido clorhídrico concentrado (200 mL) a 120 °C durante 18 horas y luego concentrado. El residuo fue disuelto en MeOH (100 mL) y se basificó con NaOH 6 N y se reconcentró hasta que la mayor parte del solvente había sido removido. Los sólidos fueron filtrados, lavados con agua y secados bajo vacío para proveer el compuesto del título (21.3 g, 95%) en forma de un sólido beige: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.31 (br s, 1H), 7.28-7.21 (m, 5H), 7.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.10-6.08 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H).

d) 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O

Masa exacta: 433,19

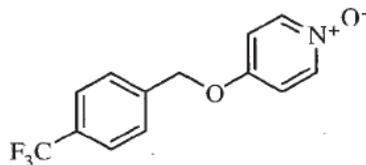
Peso molecular: 433,97

Se hicieron reaccionar 4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (82 mg, 0.41 mmol) y 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (115 mg, 0.412 mmol) siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (54 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo: mp 299-304 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.67-7.64 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H); ESI MS *m/z* 398 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.1% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.5 min.

### Ejemplo 32

Preparación de 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)piridin- 2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 4-(4-(Trifluorometil)benciloxi)piridina 1-óxido



Fórmula química: C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

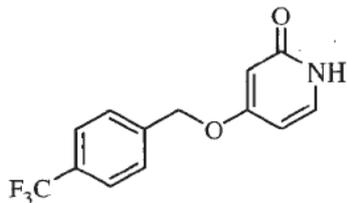
Masa exacta: 269,07

Peso molecular: 269,22

Se disolvió 4-trifluorometilbencilalcohol (4.2 g, 23 mmol) en DMF (20 mL) y se agregó NaH (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 0.92 g, 23 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se agregó 4-cloropiridin-N-óxido (1.5 g, 11.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 120°C. Con el enfriamiento la mezcla fue diluida con cloruro de metileno y lavada con solución de cloruro de litio al 5% (5x) secada y concentrada. La purificación por cromatografía de columna (columna ISCO de 40 g que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 90% de cloruro de metileno durante 30 min a 40 mL/min) proveyó el compuesto del título (0.6 g,

19%) en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 5.15 (s, 2H).

b) 4-(4-(Trifluorometil)benciloxi)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química:  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$

Masa exacta: 269,07

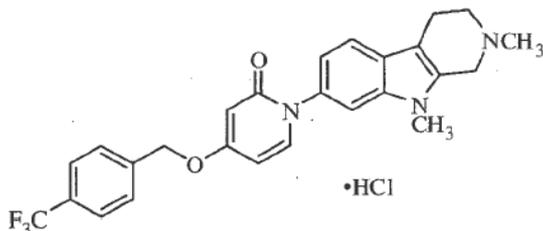
Peso molecular: 269,22

5

Se calentó 4-(4-(Trifluorometil)benciloxi)piridina 1-óxido (600 mg, 2.22 mmol) a  $140^\circ\text{C}$  en anhídrido acético (20 mL) durante 2 horas. La mezcla fue concentrada y luego calentada a  $80^\circ\text{C}$  durante 1 hora en una mezcla de MeOH (10 mL) y NaOH acuoso 1 N (10 mL). La solución negra resultante fue concentrada hasta un volumen de 10 mL y extraída con  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  (3:1). La capa orgánica fue removida y se sometió a concentración para proveer el compuesto del título (550 mg, 91%) en forma de un sólido color bronce:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70-7.60 (m, 4H), 7.41 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 7.0$ , 2.5 Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H).

10

c) 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)benciloxi)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



15

Fórmula química:  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$

Masa exacta: 503,16

Peso molecular: 503,94

4-(4-(trifluorometil)benciloxi)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0.37 mmol) y 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (103 mg, 0.47 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (67 mg, 36%) en forma de un sólido color marrón claro: mp  $280\text{-}285^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.78-7.73 (m, 3H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.52 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.28 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.50 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 5H); ESI MS  $m/z$  468  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 14.4$  min.

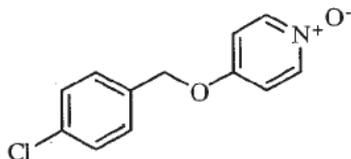
20

25 Ejemplo 33

Preparación de 4-(4-Clorobenciloxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 4-(4-Clorobenciloxi)piridina 1-óxido

Número de Registro Beilstein 7707045

Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>

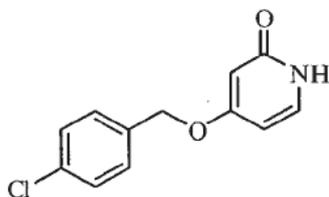
Masa exacta: 235,04

Peso molecular: 235,67

- 5 Se disolvió 4-clorobencilalcohol (5.0 g, 35 mmol) en DMF (25 mL) y se agregó NaH (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 0.92 g, 23 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se agregó 4-cloropiridina-N-óxido (2.27 g, 17.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 120°C. Con el enfriamiento, la mezcla fue diluida con cloruro de metileno y lavada con solución de cloruro de litio al 5% (5x), secada y concentrada. La purificación por cromatografía de columna (columna ISCO de 12g que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 90% de cloruro de metileno durante 30 min a 25 mL/min) proveyó el compuesto del título (1.9 g, 47%) en forma de un aceite de color naranja: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H).

a) 4-(4-Clorobenciloxi)piridin-2(1*H*)-ona

Número de Registro Beilstein 7707762



15

Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>

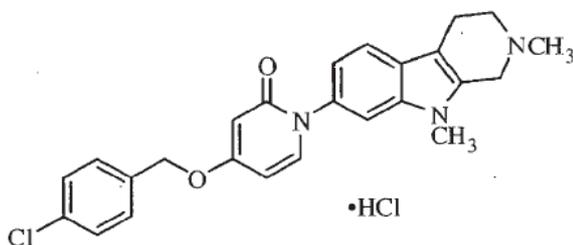
Masa exacta: 235,04

Peso molecular: 235,67

- 20 Se hizo reaccionar 4-(4-clorobenciloxi)piridina 1-óxido (1.95 g, 8.24 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 (etapa b) y el producto crudo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (columna ISCO de 40 g que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 90% de cloruro de metileno durante 30 min a 40 mL/min) para proveer el compuesto del título (1.0 g, 51%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.70 (br s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H).

c) 4-(4-Clorobenciloxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

25

Fórmula química:  $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_2$ 

Masa exacta: 469,13

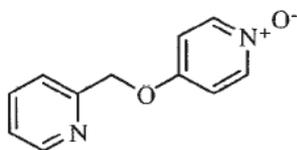
Peso molecular: 470,39

- 5 4-(4-clorobenciloxi)piridin-2(1H)-ona (82 mg, 0.34 mmol) y 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (97 mg, 0.34 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (28 mg, 17%) en forma de un sólido amarillo: mp 290-296 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.08 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.41 (dd,  $J = 7.6, 2.6$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.49 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 5H); ESI MS  $m/z$  434  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 98.6% (AUC),  $t_R = 14.0$  min.

## Ejemplo 34

Preparación de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

a) 4-(Piridin-2-ilmetoxi)piridina 1-óxido

Fórmula química:  $C_{11}H_{10}N_2O_2$ 

Masa exacta: 202,07

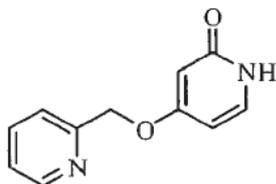
Peso molecular: 202,21

15

- 20 Se disolvió 2-piridilbencilalcohol (1.67 g, 15.3 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y se agregó NaH (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 0.92 g, 23 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se agregó 4-cloropiridina-N-óxido (2.27 g, 17.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 120°C. Con el enfriamiento la mezcla fue purificada por cromatografía de columna instantánea (columna ISCO de 40 g que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 90% de cloruro de metileno durante 30 min a 40 mL/min) para proveer el compuesto del título (600 mg, 38%) en forma de un sólido de color marrón:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.62-8.61 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.74 (superposición ddd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 5.23 (s, 2H).

25

b) 4-(Piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona

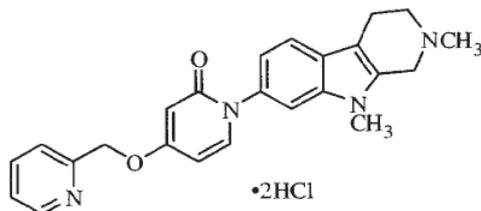
Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 202,07

Peso molecular: 202,21

- 5 El 4-(piridin-2-ilmetoxi)piridina 1-óxido (9.0 g, 45 mmol) fue calentado a 140 °C en anhídrido acético (100 mL) durante 2 horas. La solución fue concentrada y luego calentada a 80 °C durante 1 hora en una mezcla de MeOH (50 mL) y H<sub>2</sub>O (50 mL). La resolución negra resultante fue concentrada y el residuo fue disuelto en i-PrOH caliente (40 ml). Se agregó Et<sub>2</sub>O (250 mL) y la mezcla fue colocada en el congelador durante 16 horas. El sólido fue filtrado para proveer el compuesto del título (1.9 g, 21%) en forma de un sólido de color marrón: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.13 (br s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (superposición ddd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

c) 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 472,14

Peso molecular: 473,39

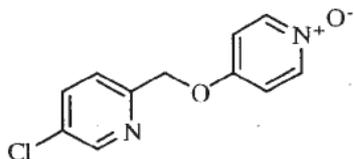
15

- 20 4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1*H*)-ona (109 mg, 0.539 mmol) y 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (97 mg, 0.34 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (28 mg, 11%) en forma de un sólido amarillo: mp 160-175 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.90 (dd, *J* = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 8.65 (superposición ddd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (superposición dd, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 5H); ESI MS *m/z* 401 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 9.3 min.

Ejemplo 35

- 25 Preparación de 4-((5-Cloropiridin-2-il)metoxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

a) 4-((5-Cloropiridin-2-il)metoxi)piridina 1-óxido

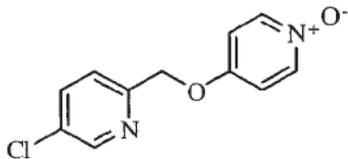


Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 236,04

Peso molecular: 236,65

- 5 5-cloro-2-piridilbencilalcohol (4.9 g, 34 mmol) y 4-cloropiridina-N-óxido (2.94 g, 22.7 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 34 (etapa a) para proveer el compuesto del título (2.2 g, 40%) en forma de un sólido color bronce: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H).



Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

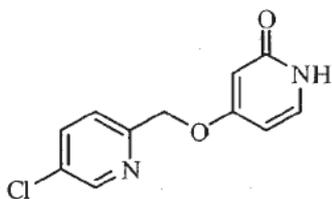
Masa exacta: 236,04

Peso molecular: 236,65

10

- 15 El 5-cloro-2-piridilbencilalcohol (4.9 g, 34 mmol) y 4-cloropiridina-N-óxido (2.94 g, 22.7 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 34 (etapa a) para proveer el compuesto del título (2.2 g, 40%) en forma de un sólido color bronce: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.76-7.72 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H).

b) 4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

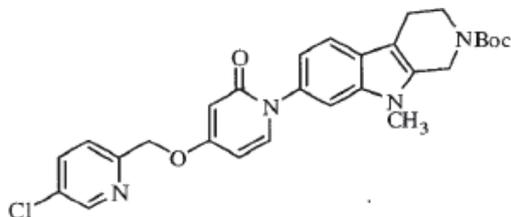
Masa exacta: 236,04

Peso molecular: 236,65

20

- 25 El 4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridina 1-óxido (2.2 g, 9.2 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 34 (etapa b) para proveer el compuesto del título (1.52 g, 69%) en forma de un sólido color bronce: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.91-7.89 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.21-6.19 (dd, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H).

c) 7-(4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

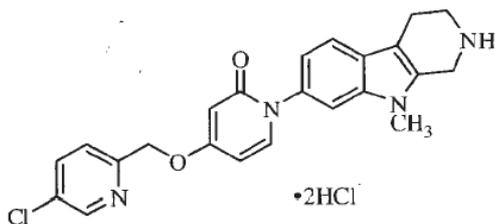
Masa exacta: 520,19

Peso molecular: 521,01

5

4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2(1*H*)-ona (259 mg, 1.09 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 1.1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (145 mg, 25%) en forma de un sólido amarillo: ESI MS *m/z* 521 [M + H]<sup>+</sup>.

10 d) 4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 492,09

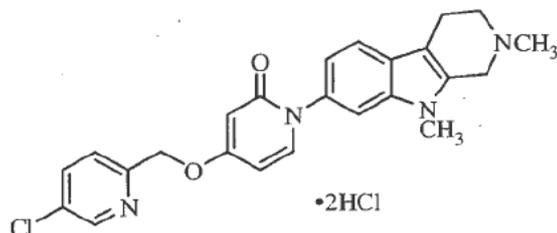
Peso molecular: 493,81

15 7-(4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (145 mg, 0.278 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de diclorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (114 mg, 94%) en forma de un sólido amarillo: mp 275-280 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 421 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.5% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.1 min

20

Ejemplo 36

Preparación de 4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

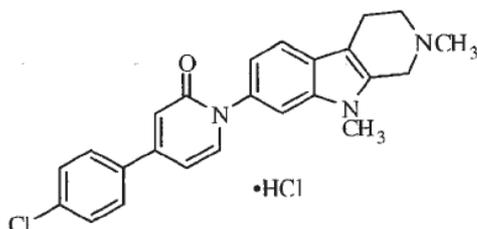
Masa exacta: 506,10

Peso molecular: 507,84

- 5 4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (80 mg, 0.19 mmol) y sus cantidades fue disuelto en una mezcla de MeOH (3 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) y se agregó formaldehído (9.0 mg, 0.29 mmol, solución acuosa al 37%). Después de agitar durante 45 minutos, se agregó NaBH(OAc)<sub>3</sub> (80 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales. La mezcla fue diluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y concentrada para proveer la base libre. La conversión a la sal de diclorhidrato utilizando el procedimiento del
- 10 Ejemplo 30 (etapa g) proveyó el compuesto del título (83 mg, 86%) en forma de un sólido naranja: mp 202-210 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.68 (br s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 3H); ESI MS *m/z* 435 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 97.8% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.2 min.

## 15 Ejemplo 37

Preparación de 4-(4-Clorofenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

Masa exacta: 439,12

Peso molecular: 440,36

## 20

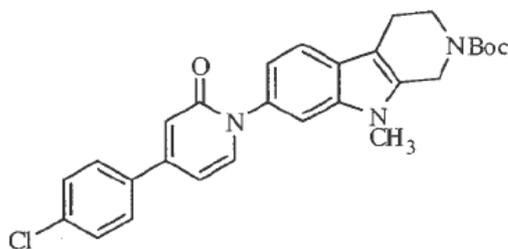
4-(4-clorofenil)piridin-2(1H)-ona (80 mg, 0.33 mmol) y la 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49 mg, 0.33 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (28 mg, 19%) en forma de un sólido amarillo-verdoso: mp 316-323 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.0 (br s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.07 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 5H); ESI MS *m/z* 404 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.5 min.

## 25

## Ejemplo 38

Preparación de 4-(4-Clorofenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 7-(4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{28}H_{28}ClN_3O_3$

Masa exacta: 489,18

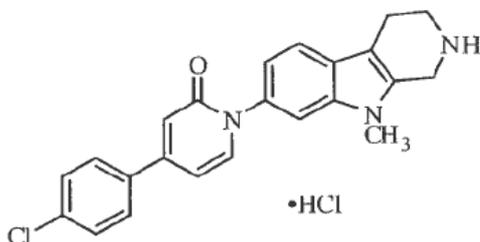
Peso molecular: 489,99

5

4-(4-clorofenil)piridin-2(1*H*)-ona (74 mg, 0.32 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (74 mg, 0.36 mmol) fueron acoplados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (85 mg, 54%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.58-7.55 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 7.1, 1.8$  Hz, 1H), 4.65 (br m, 2H), 3.75 (br m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.81 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H).

10

b) 4-(4-Clorofenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{23}H_{21}Cl_2N_3O$

Masa exacta: 425,11

Peso molecular: 426,34

15

7-(4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (85 mg, 0.17 mmol) fue desprotegida y convertida en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (38 mg, 52%) en forma de un sólido amarillo: mp 310-315 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.78-7.75 (m, 3H), 7.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.13 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.14 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  390  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 13.6$  min.

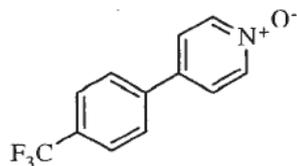
20

Ejemplo 39

Preparación de 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato clorhidrato

25

a) 4-(4-(Trifluorometil)fenil)piridina 1-óxido

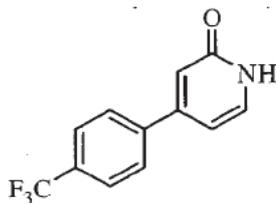
Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO

Masa exacta: 239,06

Peso molecular: 239,19

- 5 El 4-cloropiridina-N-óxido (3.0 g, 23 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (6.57 g, 34.6 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.8 g, 35 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (470 mg, 0.57 mmol) fueron agitadas en DMSO (40 mL) bajo vacío durante 30 minutos. El matraz fue purgado con nitrógeno y la mezcla fue calentada a 80°C durante 10 minutos. Con el enfriamiento, la mezcla fue diluida con cloruro de metileno y lavada con solución de cloruro de litio al 5% (5x), secada, concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (columna ISCO de 40 g que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 80% de cloruro de metileno durante 30 min a 40 mL/min) para proveer el compuesto del título (1.90 g, 34%) en forma de un sólido color bronce: ESI MS *m/z* 240 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 4-(4-(Trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO

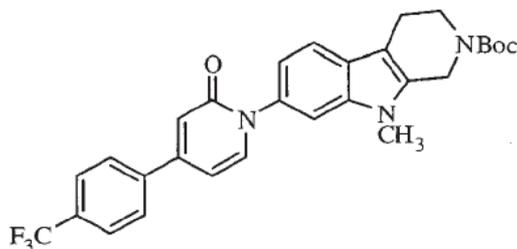
Masa exacta: 239,06

Peso molecular: 239,19

15

4-(4-(Trifluorometil)fenil)piridina-1-óxido (1.9 g, 7.9 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 (etapa b) para proveer el compuesto del título (1.26 g, 66%) en forma de un sólido de color marrón: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.80-7.74 (br m, 5H), 6.85-6.66 (br m, 2H).

- 20 c) 9-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo

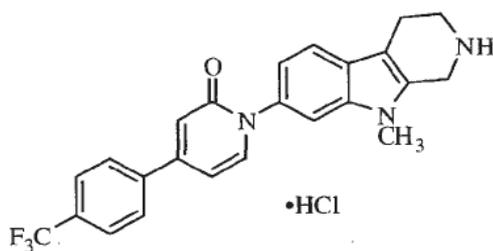
Fórmula química: C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 523,21

Peso molecular: 523,55

5 4-(4-(Trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona (86 mg, 0.36 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0.32 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (97 mg, 58%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (s, 4H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (dd, *J*= 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J*= 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (br m, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.81 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H).

d) 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

Masa exacta: 459,13

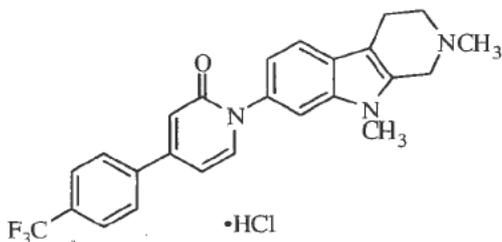
Peso molecular: 459,89

10

15 9-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (97 mg, 0.19 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (53 mg, 62%) en forma de un sólido amarillo: mp 316-321 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.97 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*= 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*= 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, *J*= 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, *J*= 6.0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 424 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 96.3% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 14.0 min.

Ejemplo 40

20 Preparación de 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

Masa exacta: 473,15

Peso molecular: 473,92

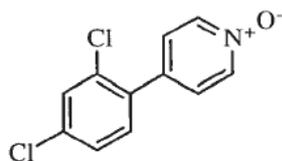
25 4-(4-(Trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0.42 mmol) y 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (117 mg, 0.419 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (70 mg, 35%) en forma de un sólido amarillo-marrón: mp 294-299 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.96 (d, *J*= 8.2

Hz, 2H), 7.85-7.83 (m, 3H), 7.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 7.1, 1.9$  Hz, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.51 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.17 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  438 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 95.6% (AUC),  $t_R = 14.1$  min.

Ejemplo 41

5 Preparación de 4-(2,4-Diclorofenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 4-(2,4-Diclorofenil)piridina 1-óxido



Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO

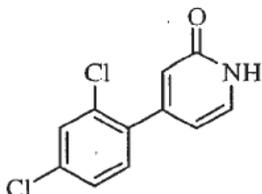
Masa exacta: 238,99

Peso molecular: 240,09

10

4-Cloropiridina-N-óxido (1.5 g, 12 mmol), ácido 2,4-diclorofenilborónico (5.4 g, 29 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39 (etapa a) para proveer el compuesto del título (1.40 g, 50%) as a grey solid: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H).

b) 4-(2,4-Diclorofenil)piridin-2(1H)-ona



15

Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO

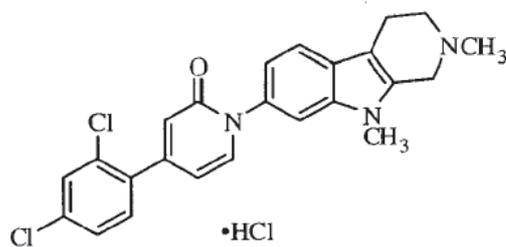
Masa exacta: 238,99

Peso molecular: 240,09

20

4-(2,4-Diclorofenil)piridina 1-óxido (1.4 g, 5.8 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 (etapa b) para proveer el compuesto del título (0.95 g, 67%) en forma de un sólido de color marrón: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.75 (br m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 6.31-6.22 (m, 2H).

c) 4-(2,4-Diclorofenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{22}Cl_3N_3O$

Masa exacta: 473,08

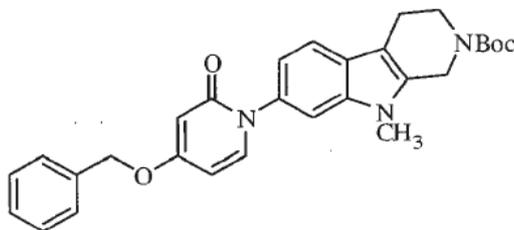
Peso molecular: 474,81

- 5 4-(2,4-Diclorofenil)piridin-2(1H)-ona (103 mg, 0.429 mmol) y 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (120 mg, 0.43 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (44 mg, 21%) en forma de un sólido amarillo: mp 308-313 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.65 (superposición dd,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.16 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 7.0, 1.9$  Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.50 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56-3.55 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  438  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 98.5% (AUC),  $t_R = 14.3$  min.

#### Ejemplo 42

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

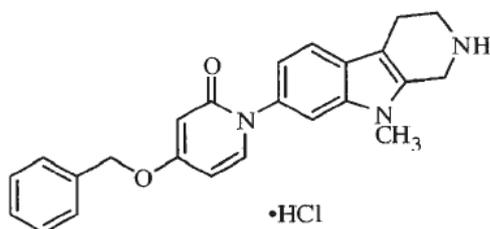
a) 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



- 15 Fórmula química:  $C_{29}H_{31}N_3O_4$
- Masa exacta: 485,23
- Peso molecular: 485,57

- 20 4-(Benciloxi)piridin-2(1H)-ona (580 mg, 0.28 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (850 mg, 0.23 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (700 mg, 62%) en forma de un sólido verde:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.01 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J = 7.6, 2.6$  Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.64 (br m, 2H), 3.74 (br m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.79 (br m, 2H), 1.47 (s, 9H).

b) 4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química:  $C_{24}H_{24}ClN_3O_2$ 

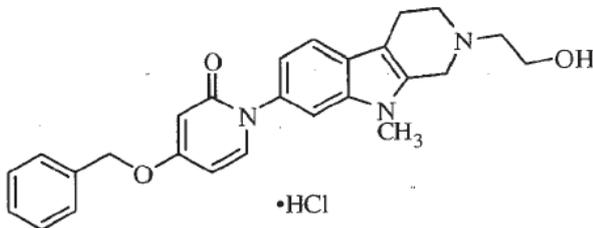
Masa exacta: 421,16

Peso molecular: 421,92

- 5 7-(4-(benziloxy)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (700 mg, 1.44 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (530 mg, 83%) en forma de un sólido amarillo: mp 251-257 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.71 (br s, 2H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.38-7.37 (m, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.11 (dd,  $J = 7.6, 2.8$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.41 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  386  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 12.9$  min.

## Ejemplo 43

Preparación de 4-(benziloxy)-1-(2-(2-hidroxietil)-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química:  $C_{26}H_{28}ClN_3O_3$ 

Masa exacta: 465,18

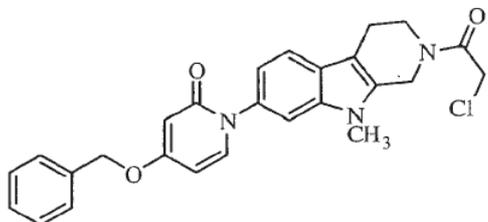
Peso molecular: 465,97

- 15 El 4-(benziloxy)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (70 mg, 0.18 mmol), 2-yodoetanol (156 mg, 0.907 mmol) y  $K_2CO_3$  (250 mg, 1.8 mmol) fueron combinados en DMF (3 mL) y calentados a 80 °C durante 1 hora. Al enfriarse, el producto fue purificado por HPLC preparativa y luego cromatografía de columna instantánea (columna ISCO de 12g que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 90% de cloruro de metileno durante 30 min a 25 mL/min) para proveer la base libre. Esta fue convertida en la sal de clorhidrato como en el Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (14.8 mg, 18%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.47-7.46 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 7.6, 2.6$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.59 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 4.01 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  430  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 97.2% (AUC),  $t_R = 12.8$  min.

## Ejemplo 44

- 30 Preparación de 4-(Benziloxy)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 4-(Benciloxi)-1-(2-(2-cloroacetil)-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



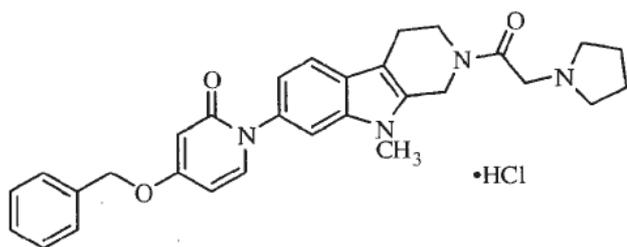
Fórmula química:  $C_{26}H_{24}ClN_3O_3$

Masa exacta: 461,15

Peso molecular: 461,94

5 4-(Benciloxi)-1-(2-(2-hidroxietil)-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato (100 mg, 0.23 mmol) fue agitado en una mezcla de  $CH_2Cl_2$  (2 mL) y solución saturada de  $NaHCO_3$  (2 mL) y se agregó cloruro de cloroacetilo (32 mg, 0.28 mmol). Después de 1.5 horas, la capa orgánica fue retirada y concentrada para proveer el compuesto del título (120 mg, 100%) en forma de un aceite amarillo: ESI MS  $m/z$  462  $[M + H]^+$ .

b) 4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-onaclorhidrato



Fórmula química:  $C_{30}H_{33}ClN_4O_3$

Masa exacta: 532,22

Peso molecular: 533,06

10

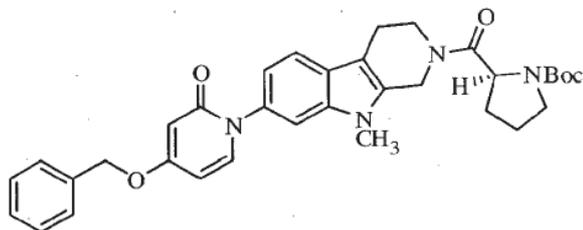
15 4-(Benciloxi)-1-(2-(2-cloroacetil)-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (120 mg, 0.23 mmol), pirrolidina (85 mg, 1.2 mmol) y  $K_2CO_3$  (331 mg, 2.39 mmol) fueron combinados en DMF (3 mL) y calentados a 80 °C durante 1 hora. Por enfriamiento, la mezcla fue diluida con cloruro de metileno y lavada con solución de cloruro de litio al 5% (5x), con secado con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración. El residuo fue convertido en la sal de clorhidrato como en el Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (110 mg, 60%) en forma de un sólido amarillo: mp 190-200 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 8.2, 2.7$  Hz, 1H), 7.51-7.50 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.63 (dd,  $J = 7.8, 2.6$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.93 (s, 1.3H), 4.77 (s, 0.7H), 4.56-4.55 (m, 2H), 4.04-4.02 (m, 0.6H), 3.81-3.78 (m, 3.4H), 3.76 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.79-2.97 (m, 1.3H), 2.92-2.85 (m, 0.7H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  497  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 13.7$  min.

20

Ejemplo 45

25 Preparación de (S)-4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2-(pirrolidina-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) (S)-2-(7-(4-(benciloxi)-2-oxipiridin-1(2H)-il)-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2-carbonil) pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



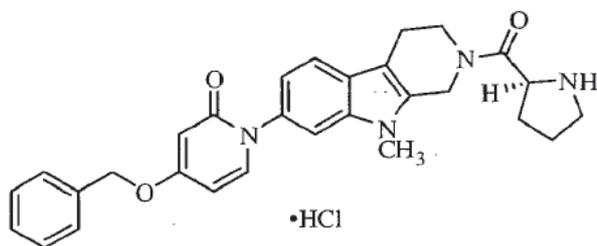
Fórmula química:  $C_{34}H_{38}N_4O_5$

Masa exacta: 582,28

Peso molecular: 582,69

- 5 4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato (50 mg, 0.12 mmol) fue agitado en DMF (1 mL) y se agregaron Boc-L-prolina saturada (30 mg, 0.14 mmol), HATU (68 mg, 0.18 mmol) y  $Et_3N$  (36 mg, 0.36 mmol). Después de 16 horas, la mezcla fue diluida con cloruro de metileno y lavada con solución de cloruro de litio al 5% (5x), con secado con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración. El residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (columna ISCO de 12g que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 90% de cloruro de metileno durante 30 min a 25 mL/min) para proveer el compuesto del título (55 mg, 78%) as a colorless oil: ESI MS  $m/z$  583  $[M + H]^+$ .

b) (S)-4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2-(pirrolidina-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$

- 15 Masa exacta: 518,21

Peso molecular: 519,03

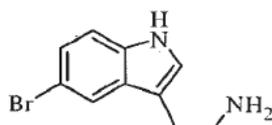
- 20 (S)-2-(7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-2,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol-2-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (55 mg, 0.094 mmol) fue agitada en una mezcla de MeOH (2 mL) y HCl 2N en  $Et_2O$  (8 mL) durante 5 horas. La mezcla de reacción fue concentrada para proveer el compuesto del título (42 mg, 85%) en forma de un sólido amarillo-verdoso: mp 220-226 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.57-6.55 (m, 1H), 6.34 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.96-4.87 (m, 2H), 3.90-8.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48-3.34 (m, 3H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 3H); ESI MS  $m/z$  483  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 95.5% (AUC),  $t_R = 13.5$  min.

- 25 Ejemplo 46

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol-6-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina

Número de Registro Beilstein 143491

Fórmula química: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>

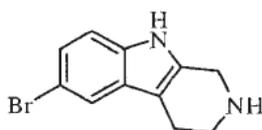
Masa exacta: 238,01

Peso molecular: 239,11

- 5 4-Bromofenilhidrazina clorhidrato (20.0 g, 85.8 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento de Mascall et al. (Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gari C.; Gilmore, Jeremy; Mascall, Mark; et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387) para proveer el compuesto del título (5.2 g, 25%) en forma de un aceite de color naranja: ESI MS *m/z* 239 [M + H]<sup>+</sup>.

a) 6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]índol

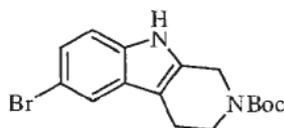
- 10 Número de Registro Beilstein 911238

Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>

Masa exacta: 250,01

Peso molecular: 251,12

- 15 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina (5.2 g, 22 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento de Mascall et al. (Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gari C.; Gilmore, Jeremy; Mascall, Mark; et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387) para proveer el compuesto del título (2.6 g, 48%) en forma de un aceite de color naranja: ESI MS *m/z* 251 [M + H]<sup>+</sup>.

c) 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]índol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo

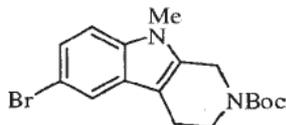
- 20 Fórmula química: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 350,06

Peso molecular: 351,24

- 25 6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]índol (2.6 g, 10 mmol) fue suspendido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y se agregaron THF (7.5 mL) y Boc<sub>2</sub>O (2.3 g, 11 mmol). Después de 2.5 horas, la mezcla fue concentrada. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 97:3 a 70:30) dio el compuesto del título (1.15 g, 30%) as an orange powder: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.68-4.59 (br m, 2H), 3.80-3.70 (br m, 2H), 2.78-2.71 (br m, 2H), 1.50 (s, 9H).

d) 6-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 364,08

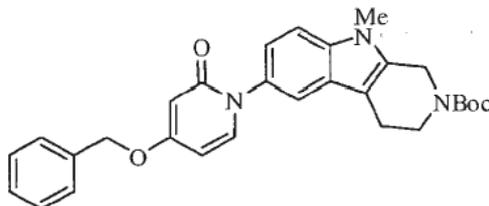
Peso molecular: 365,26

5

6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (1.15 g, 3.26 mmol) fue disuelto en DMF (20 mL) y se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 196 mg, 4.89 mmol). Después de 1 hora, se agregó yoduro de metilo (0.30 mL, 4.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla fue diluida con cloruro de metileno y lavada con solución de cloruro de litio al 5% (5x), con secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración. La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 97:3 a 75:25) dio el compuesto del título (740 mg, 36%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (s, 1H), 7.24 (d con superposición del solvente, *J*= 8.5, 1H), 7.14 (d, *J*= 8.5, 1H), 4.67-4.53 (br m, 2H), 3.79-3.67 (br m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.78-2.66 (br m, 2H), 1.51 (s, 9H).

10

e) 6-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



15

Fórmula química: C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Masa exacta: 485,23

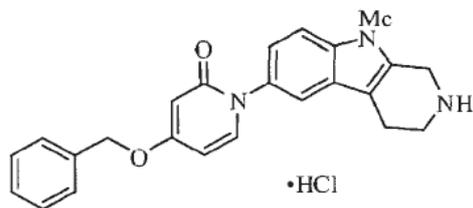
Peso molecular: 485,57

Una solución de 6-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (750 mg, 2.03 mmol) en DMSO (10 mL) fue agitada bajo nitrógeno y tratada secuencialmente con 4-(benciloxi)piridin-2(1*H*)-ona (448 mg, 2.23 mmol), 8-hidroxiquinolina (44 mg, 0.305 mmol), CuI (58 mg, 0.305 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (308 mg, 2.23 mmol). Después de agitar durante la noche a 130°C, la mezcla fue dejada enfriar a temperatura ambiente y se agregó una mezcla de MeOH y NH<sub>4</sub>OH (10:1, 10 mL). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla fue diluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada con salmuera, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada hasta sequedad. La purificación por cromatografía de columna (columna ISCO de 40 g que eluye con acetato de etilo/hexanos 1:1 y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% acetato de etilo/hexanos 1:1 a 90% acetato de etilo/hexanos 1:1/ mezcla metanol/amoniaco al 10% (10:1) durante 30 min a 25 mL/min) proveyó el compuesto del título (340 mg, 33%) en forma de un sólido amarillo; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50-7.36 (m, 8H), 7.13 (d, *J*= 7.8, Hz, 1H), 6.09 (d, *J*= 2.6 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J*=7.5, 2.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.65 (br s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.77 (br s, 2H), 1.51 (s, 9H).

25

f) 4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-6-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

30



Fórmula química:  $C_{24}H_{24}ClN_3O_2$

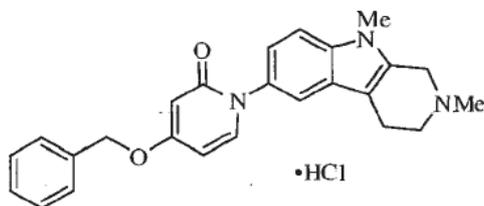
Masa exacta: 421,16

Peso molecular: 421,92

- 5 *tert*-Butilo 6-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato (0.340 g, 0.70 mmol) fue disuelta en MeOH (5 mL) y se agregó HCl 2 N en éter (15 mL). Después de agitar durante 1 hora, el líquido fue decantado y el sólido resultante fue filtrado y lavado con éter (3x). Esto proveyó el compuesto del título (267 mg, 98%) en forma de un sólido amarillo claro: mp 290-300 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.41 (superposición dd,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.42 (dd,  $J = 7.5, 2.7$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.10 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  386  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 98.8% (AUC),  $t_R = 12.8$  min.

#### Ejemplo 47

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$

Masa exacta: 435,17

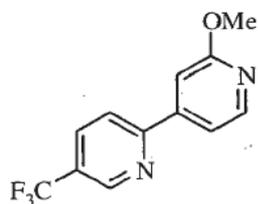
Peso molecular: 435,95

- 15 4-(benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pidido[3,4-*b*]indol-6-il)piridina-2(1*H*)-ona clorhidrato (126 mg, 0.325 mmol) fue disuelto en MeOH (2 mL) y se agregaron  $CH_2Cl_2$  (0.5 mL) y formaldehído (0.036 mL, solución acuosa al 37%). Después de agitar durante 1 hora, se agregó  $NaBH(OAc)_3$  (138 mg, 0.651 mmol) y la mezcla fue agitada durante 40 minutos adicionales. La mezcla fue diluida con cloruro de metileno (50 mL), lavada con solución saturada de  $Na_2CO_3$ , concentrada y purificada por cromatografía de columna instantánea (columna ISCO de 12g que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 85% de cloruro de metileno durante 30 min a 40 mL/min), y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proveer el compuesto del título (55.5 mg, 43%) en forma de un polvo blanco: mp 260-270 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.56-7.53 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 1.8, 1H$ ), 7.46 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.41 (superposición dd,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 7.6, 2.7$  Hz, 1H), 6.11 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.64 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.18-3.13 (m, 5H); ESI MS  $m/z$  400  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99 % (AUC),  $t_R = 12.9$  min.

#### Ejemplo 48

- 30 Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

a) 2'-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina



Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O

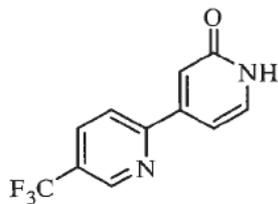
Masa exacta: 254,07

Peso molecular: 254,21

5

2-bromo-5-trifluorometilpiridina (410 mg, 2.13 mmol) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (500 mg, 1.81 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 31 (etapa a) para proveer el compuesto del título (337 mg, 62%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.52 (s, 3H).

10 b) 4-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona



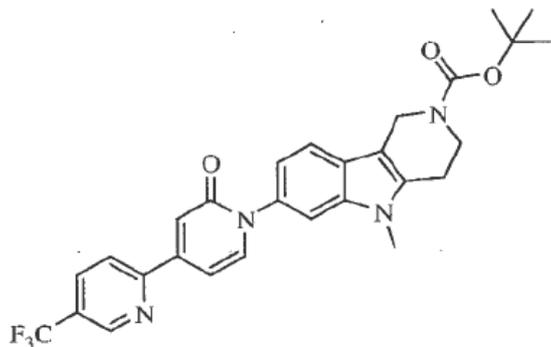
Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O

Masa exacta: 240,05

Peso molecular: 240,18

15 2'-metoxi-5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina (337 mg, 1.32 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 31 (etapa c) para proveer el compuesto del título (289 mg, 89%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.08 (s, 1H) 9.10 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.8, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H).

20 c) 5-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



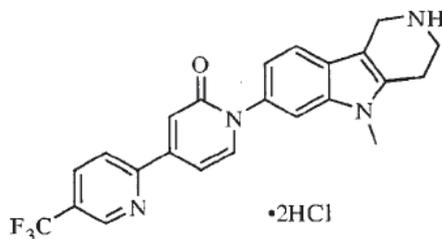
Fórmula química:  $C_{28}H_{27}F_3N_4O_3$

Masa exacta: 524,20

Peso molecular: 524,53

5 4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0.41 mmol) y tert-butilo 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-  
 10 b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (152 mg, 0.416 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (83 mg, 38%) en forma de un sólido verde:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.06 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.1, 1.8$  Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.85 (br m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.84 (br m, 2H), 1.51 (s, 9H).

d) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{23}H_{21}Cl_2F_3N_4O$

Masa exacta: 496,10

Peso molecular: 497,34

15

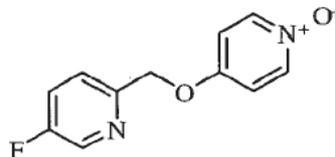
5-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (83 mg, 0.16 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (51 mg, 78%) en forma de un sólido amarillo: mp 320-330 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.06 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J =$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J =$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  425  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 12.5$  min.

20

#### Ejemplo 49

25 Preparación de 4-((5-Fluoropiridin-2-il)metoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-onadichlorhidrato

a) 4-((5-Fluoropiridin-2-il)metoxi)piridina 1-óxido



Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

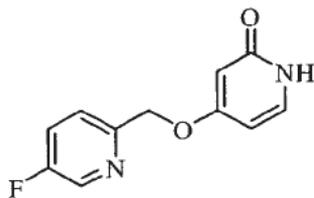
Masa exacta: 220,06

Peso molecular: 220,20

5

5-fluoro-2-piridilbencilalcohol (3.00 g, 23.6 mmol) y 4-cloropiridina-*N*-óxido (2.03 g, 15.7 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 34 (etapa a) para proveer el compuesto del título (1.76 g, 50%) en forma de un sólido color bronce: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H).

b) 4-((5-Fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 220,06

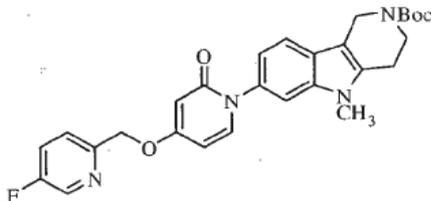
Peso molecular: 220,20

10

15

4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridina 1-óxido (1.76 g, 7.99 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 34 (etapa b) para proveer el compuesto del título (1.29 g, 73%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.12 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

c) 7-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

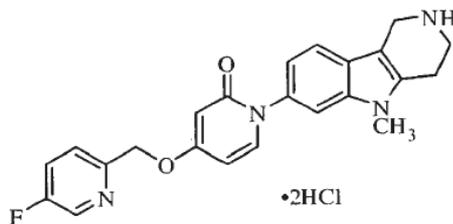
Masa exacta: 504,22

Peso molecular: 504,55

20

4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2(1*H*)-ona (275 mg, 1.25 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (456 mg, 1.25 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (420 mg, 66%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.11-6.08 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H).

d) 4-((5-Fluoropiridin-2-il)metoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-onadichlorhidrato



Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 476,12

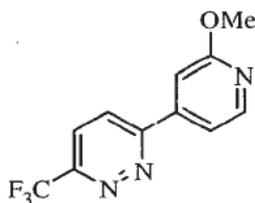
Peso molecular: 477,36

7-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxipiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (415 mg, 0.823 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de diclorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (328 mg, 84%) en forma de un sólido blanco: mp 174-180 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 405 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 95.5% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 10.9 min.

#### Ejemplo 50

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6-(trifluorometil)piridazina



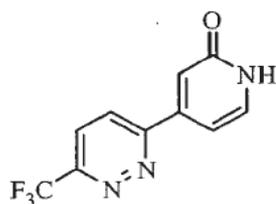
Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

Masa exacta: 255,06

Peso molecular: 255,20

3-Cloro-6-(trifluorometil)piridazina (137 mg, 0.751 mmol) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (176 mg, 0.749 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 31 (etapa a) para proveer el compuesto del título (115 mg, 60%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.03 (s, 3H).

b) 4-(6-(Trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

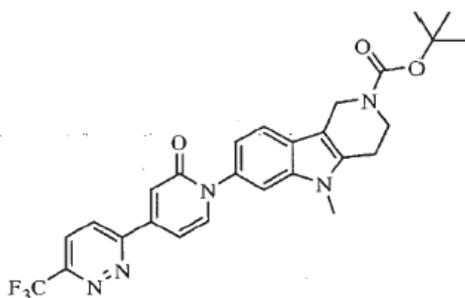


Fórmula química: C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

Masa exacta: 241,05

Peso molecular: 241,17

- 5 3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6-(trifluorometil)piridazina (115 mg, 0.451 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 31 (etapa c) para proveer el compuesto del título (120 mg, quant) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.87 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H).
- 10 c) 5-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo

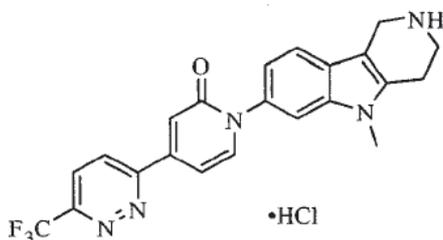


Fórmula química: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 525,20

Peso molecular: 525,52

- 15 4-(6-(Trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona(60 mg, 0.25 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (90 mg, 0.25 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (60 mg, 46%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).
- 20 d) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{22}H_{19}ClF_3N_5O$

Masa exacta: 461,12

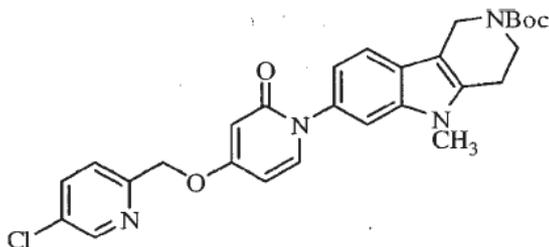
Peso molecular: 461,87

- 5 5-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (60 mg, 0.11 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (44 mg, 88%) en forma de un sólido amarillo: mp 315-320 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 7.2, 1.9$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  426 [M + H] $^+$ ; HPLC (Método B) 95.9% (AUC),  $t_R = 11.7$  min.

#### Ejemplo 51

Preparación de 4-((5-Cloropiridin-2-il)metoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

- 15 a) 7-(4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{28}H_{29}ClN_4O_4$

Masa exacta: 520,19

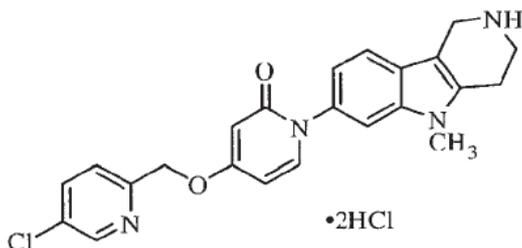
Peso molecular: 521,01

20

4-((5-Cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2(1H)-ona (127 mg, 0.537 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 1.1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (113 mg, 40%) en forma de un sólido blanco:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.09 (dd,  $J = 7.5, 2.7$  Hz, 1H), 6.05 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.84 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.82 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).

25

b) 4-((5-Cloropiridin-2-il)metoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

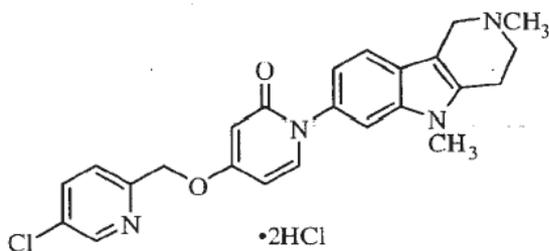
Masa exacta: 492,09

Peso molecular: 493,81

- 5 7-(4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (108 mg, 0.207 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (99 mg, 97%) en forma de un sólido blanco: mp 290-320 °C dec; <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.61 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 421 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.2% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.0 min.

## Ejemplo 52

Preparación de 4-((5-Cloropiridin-2-il)metoxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-onadichlorhidrato

Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 506,10

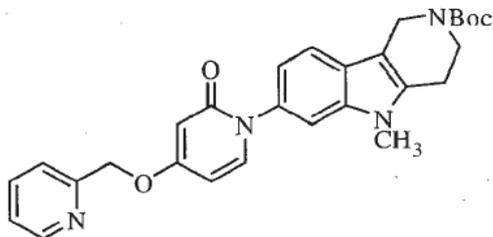
Peso molecular: 507,84

- 15 4-((5-Cloropiridin-2-il)metoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona(50 mg, 0.12 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 para proveer la base libre. La conversión a la sal de clorhidrato usando el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) proveyó el compuesto del título (39 mg, 64%) en forma de un sólido blanco: mp 278-282 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, J= 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.12 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.75 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.31 (m superposición con el solvente, 2H), 3.13 (s, 3H); ESI MS *m/z* 435 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.9% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.1 min.

## Ejemplo 53

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona dichlorhidrato

a) 5-metil-7-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Masa exacta: 486,23

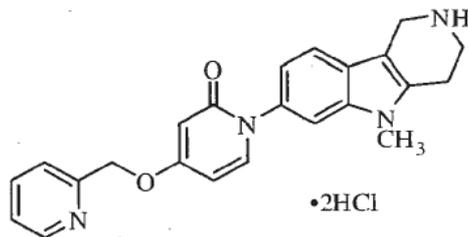
Peso molecular: 486,56

5

4-(Piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1*H*)-ona (110 mg, 0.54 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.54 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (113 mg, 43%) en forma de un aceite amarillo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (ddd, *J* = 4.9, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (superposición ddd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (m superposición con el solvente, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.12-6.07 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

10

b) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 458,13

Peso molecular: 459,37

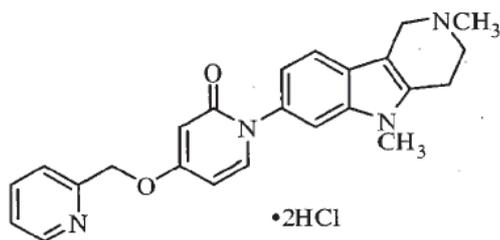
15

5-metil-7-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (113 mg, 0.23 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (81 mg, 77%) en forma de un sólido blanco: mp 206-211 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (superposición dd, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 387 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 9.3 min.

20

Ejemplo 54

25 Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

Fórmula química:  $C_{24}H_{26}Cl_2N_4O_2$ 

Masa exacta: 472,14

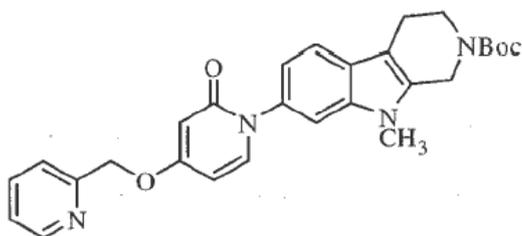
Peso molecular: 473,39

- 5 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona (45 mg, 0.116 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 47 para proveer la base libre. La conversión a la sal de clorhidrato usando el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) proveyó el compuesto del título (54 mg, 98%) en forma de un sólido blanco: mp 260-265 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.87 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.58 (superposición dd,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.00 (superposición dd,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 7.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.76 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.29-3.17 (m superposición con el solvente, 2H), 3.13 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  401  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 9.2$  min.

## Ejemplo 55

Preparación de 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

- 15 a) 9-metil-7-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo

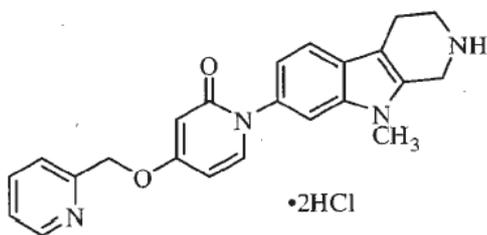
Fórmula química:  $C_{28}H_{30}NO_4$ 

Masa exacta: 486,23

Peso molecular: 486,56

- 20 4-(Piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona (138 mg, 0.682 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 0.68 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (170 mg, 51%) en forma de una espuma blanca:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.76 (superposición ddd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.29-7.26 (m superposición con el solvente, 2H), 7.01 (dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 6.12-6.07 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

b) 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{24}Cl_2N_4O_2$

Masa exacta: 458,13

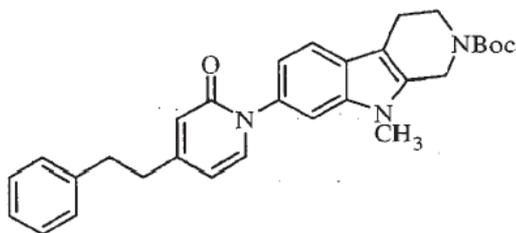
Peso molecular: 459,37

- 5 9-metil-7-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (167 mg, 0.34 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (124 mg, 79%) en forma de un sólido amarillo: mp 226-231 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.89 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.61 (superposición ddd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.02 (superposición dd,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 7.6, 2.7$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (t,  $J = 6.0, 2H$ ), 3.13 (t,  $J = 6.0, 2H$ ); ESI MS  $m/z$  387  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 98.6% (AUC),  $t_R = 9.2$  min.

#### Ejemplo 56

Preparación de 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona diclorhidrato

a) 9-metil-7-(2-oxo-4-fenetilpiridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



15

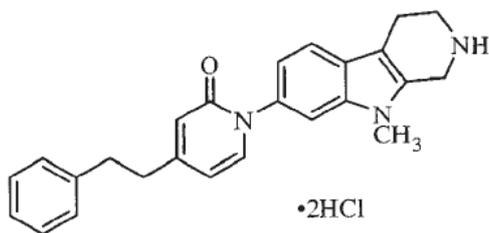
Fórmula química:  $C_{30}H_{33}N_3O_3$

Masa exacta: 483,25

Peso molecular: 483,60

- 20 4-Fenilpiridin-2(1H)-ona (817 mg, 4.10 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (1.5 g, 4.1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (1.2 g, 60%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.03 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.09 (dd,  $J = 6.9, 1.6$  Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 4H), 1.51 (s, 9H).

b) 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona diclorhidrato

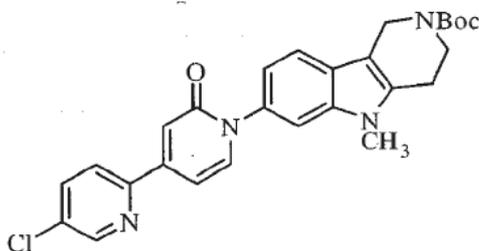
Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

Masa exacta: 455,15

Peso molecular: 456,41

- 5 9-metil-7-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (1.2 g, 2.4 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (550 mg, 51%) en forma de un sólido amarillo: mp 280-295 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.67 (s, 2H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.38-6.27 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.81-2.76 (m, 2H); ESI MS *m/z* 384 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.3 min.

## Ejemplo 57

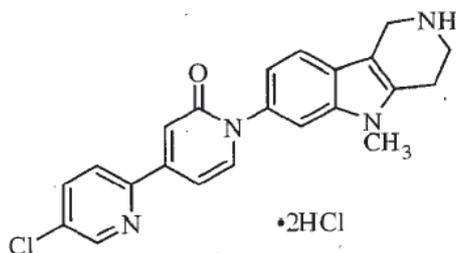
Preparación de 4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidratoa) 7-(4-(5-cloropiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butiloFórmula química: C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 490,18

Peso molecular: 490,98

- 15 4-(5-Cloropiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (111 mg, 0.537 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.54 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (80 mg, 30%) en forma de un sólido verde: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.83 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H).

b) 4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{22}H_{21}Cl_3N_4O$

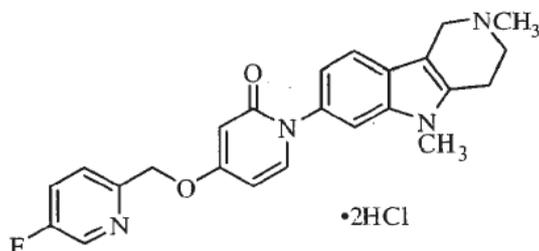
Masa exacta: 462,08

Peso molecular: 463,79

- 5 7-(4-(5-cloropiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (80 mg, 0.16 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (40 mg, 54%) en forma de un sólido blanco:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  391  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 12.2$  min.

#### Ejemplo 59

Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



15

Fórmula química:  $C_{24}H_{25}Cl_2FN_4O_2$

Masa exacta: 490,13

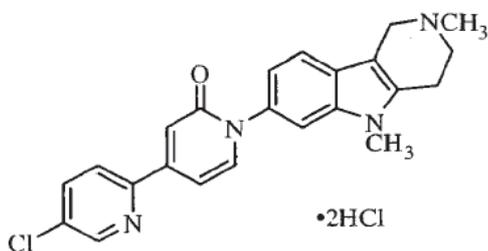
Peso molecular: 491,39

- 20 4-((5-Fluoropiridin-2-il)metoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (75 mg, 0.19 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 para proveer la base libre. La conversión a la sal de clorhidrato usando el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) proveyó el compuesto del título (71 mg, 78%) en forma de un sólido blanco: mp 215-230 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.91 (superposición ddd,  $J = 9.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.83-7.20 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 7.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.76 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.13 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  419  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 95.8% (AUC),  $t_R = 11.0$  min.

25

#### Ejemplo 60

Preparación de 4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O

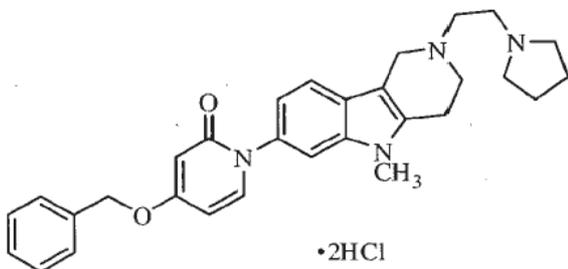
Masa exacta: 476,09

Peso molecular: 477,81

- 5 4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (57 mg, 0.14 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 para proveer la base libre. La conversión a la sal de clorhidrato usando el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) proveyó el compuesto del título (54.5 mg, 81%) en forma de un sólido amarillo; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.80-4.72 (br m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65-3.55 (br m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.14 (s, 3H); ESI MS *m/z* 405 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.0 min.

## Ejemplo 61

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-onadichlorhidrato



- 15 Fórmula química: C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

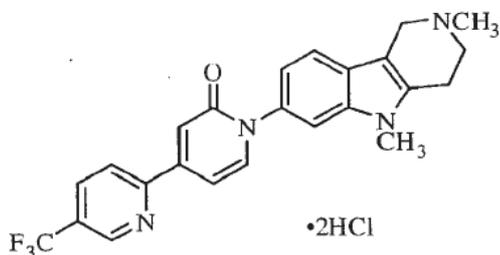
Masa exacta: 554,22

Peso molecular: 555,54

- 20 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (180 mg, 0.46 mmol), 1-(2-cloroetil)pirrolidina clorhidrato (95 mg, 0.56 mmol), (*i*-Pr)<sub>2</sub>EtN (0.25 mL, 1.4 mmol) fueron combinados en etanol (2 mL) y calentados a 60 °C durante 2 horas. Purification by HPLC preparativa and la conversión a la sal de clorhidrato usando el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) proveyó el compuesto del título en forma de un sólido blanco: mp 285-289 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 6H), 6.96 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.81-3.59 (m, 8H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.18-3.05 (br m, 2H), 2.15-1.90 (m, 4H); ESI MS *m/z* 483 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.8% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 11.3 min.

## Ejemplo 62

Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona dichlorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_4O$

Masa exacta: 510,12

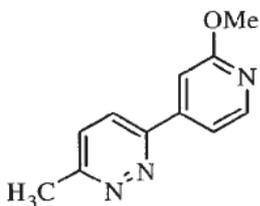
Peso molecular: 511,37

- 5 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (68 mg, 0.16 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 para proveer la base libre. La conversión a la sal de clorhidrato usando el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) proveyó el compuesto del título (39.6 mg, 48%) en forma de un sólido de color marrón: mp 274-280 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 7.1, 1.9$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 4.80-4.71 (br m, 1H), 4.44-4.35 (br m, 1H), 3.96-3.86 (br m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67-3.57 (br m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.14 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  439  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 96.4% (AUC),  $t_R = 12.6$  min.

#### Ejemplo 63

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

- 15 a) 3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina



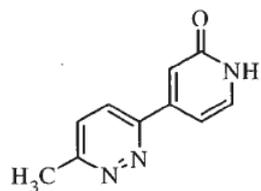
Fórmula química:  $C_{11}H_{11}N_3O$

Masa exacta: 201,09

Peso molecular: 201,22

- 20 3-Cloro-6-metilpiridazina (343 mg, 2.67 mmol) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (470 mg, 2.0 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 31 (etapa a) para proveer el compuesto del título (183 mg, 45%) en forma de un sólido color crema:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 5.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

- b) 4-(6-Metilpiridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona



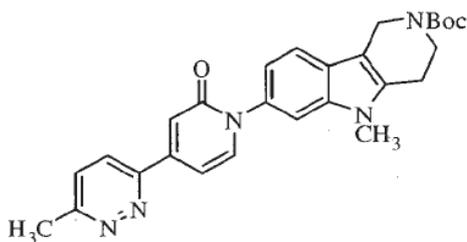
Fórmula química:  $C_{10}H_9N_3O$

Masa exacta: 187,07

Peso molecular: 187,20

- 5 3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina (183 mg, 0.909 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 31 (etapa c) para proveer el compuesto del título (133 mg, 75%) en forma de un sólido blanco:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).

c) 5-metil-7-(4-(6-metilpiridazin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{27}H_{29}N_5O_3$

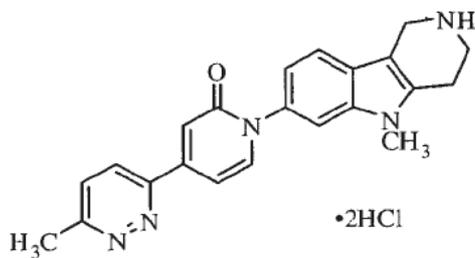
10

Masa exacta: 471,23

Peso molecular: 471,55

- 15 3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina (133 mg, 0.710 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (259 mg, 0.71 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (200 mg, 59%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.29 (superposición ddd,  $J=7.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 4.67 (br s, 2H), 3.91-3.83 (br m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.89-2.83 (br m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

d) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



20

Fórmula química:  $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O$

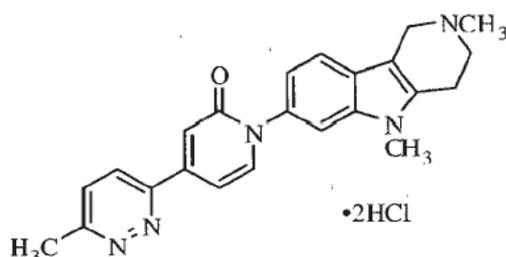
Masa exacta: 443,13

Peso molecular: 444,36

5 5-metil-7-(4-(6-metilpiridazin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.42 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (57 mg, 33%) en forma de un aceite de color naranja: mp 310-315 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H); ESI MS *m/z* 372 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 9.3 min.

## Ejemplo 64

10 Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O

Masa exacta: 457,14

Peso molecular: 458,38

15

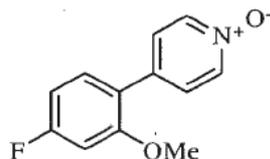
20 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (77 mg, 0.21 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 para proveer la base libre. La conversión a la sal de clorhidrato usando el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) proveyó el compuesto del título (60 mg, 74%) en forma de un sólido amarillo: mp 285-288 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.9 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 9.4 min.

## Ejemplo 65

Preparación de 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

25

a) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridina 1-óxido



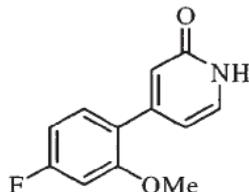
Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>

Masa exacta: 219,07

Peso molecular: 219,21

4-Cloropiridina-N-óxido (305 mg, 2.35 mmol), ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (1.0 g, 8.8 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39 (etapa a) para proveer el compuesto del título (450 mg, 87%) en forma de un sólido púrpura:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

b) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona



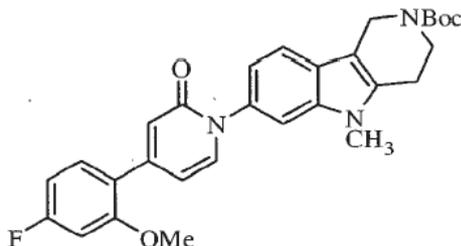
Fórmula química:  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$

Masa exacta: 219,07

Peso molecular: 219,21

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridina 1-óxido (450 mg, 2.05 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 (etapa b) para proveer el compuesto del título (291 mg, 66%) en forma de un sólido de color marrón:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.4 (br s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.85 (superposición dd,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.27 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

c) 7-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



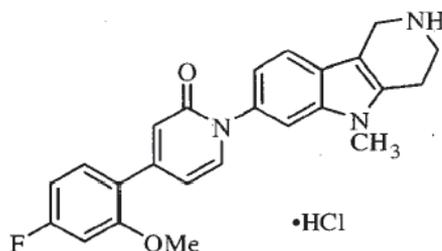
Fórmula química:  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_4$

Masa exacta: 503,22

Peso molecular: 503,56

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0.45 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (166 mg, 0.454 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (106 mg, 46%) en forma de un aceite amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 3H), 6.46 (dd,  $J = 7.1, 1.9$  Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.83 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).

d) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química:  $C_{24}H_{23}ClFN_3O_2$ 

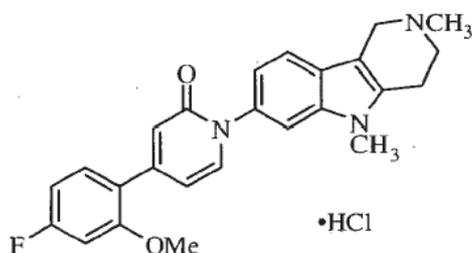
Masa exacta: 439,15

Peso molecular: 439,91

- 5 7-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (106 mg, 0.211 mmol) fue desprotegido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa e) para proveer la base libre (74 mg, 88%). La base libre (37 mg, 0.092 mmol) fue convertida en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas g) para proveer el compuesto del título (35 mg, 89%) en forma de un sólido amarillo: mp 296-300 °C;  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.56 (br s, 2H), 7.64 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J = 8.4, 6.9$  Hz, 1H), 7.12-.06 (m, 2H), 6.90 (superposición ddd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 7.1, 1.8$  Hz, 1H), 4.37-4.30 (br m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56-3.45 (br m, 2H), 3.10 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  404  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 12.5$  min.

## Ejemplo 66

- 15 Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química:  $C_{25}H_{25}ClFN_3O_2$ 

Masa exacta: 453,16

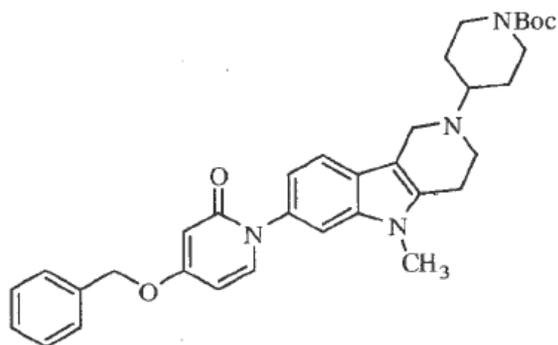
Peso molecular: 453,94

- 20 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (37 mg, 0.092 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 para proveer la base libre. La conversión a la sal de clorhidrato usando el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) proveyó el compuesto del título (21 mg, 52%) en forma de un sólido amarillo: mp 294-298 °C;  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.83 (br s, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.4, 6.9$  Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.08 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.91 (superposición ddd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J = 14.2, 7.5$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.79 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H); ESI MS  $m/z$  418  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 12.6$  min.

## Ejemplo 67

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b] indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

a) 4-(7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



5

Fórmula química:  $C_{34}H_{40}N_4O_4$

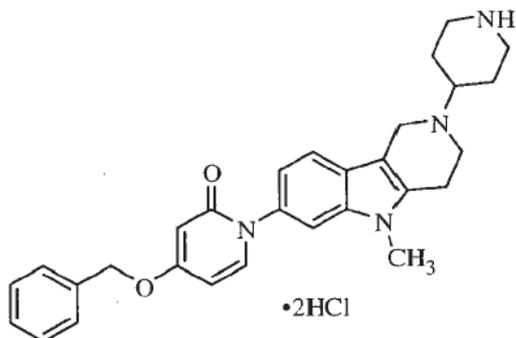
Masa exacta: 568,30

Peso molecular: 568,71

10 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0.26 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (27 mg, 0.26 mmol) fueron agitados en cloruro de metileno (1 mL) y AcOH (0.1 mL), y se agregó complejo de picilnborano (27 mg, 0.26 mmol). Después de agitar durante 16 horas, la mezcla fue diluida con cloruro de metileno, lavada con solución de carbonato de sodio y concentrada. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(metanol/amoniaco 10:1), 10:0 a 9:1) para proveer el compuesto del título (90 mg, 61%) en forma de un sólido blanco:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45-7.36 (m, 5H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.99 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.05-6.01 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.88-2.66 (m, 5H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

15

b) 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{29}H_{34}Cl_2N_4O_2$

Masa exacta: 540,21

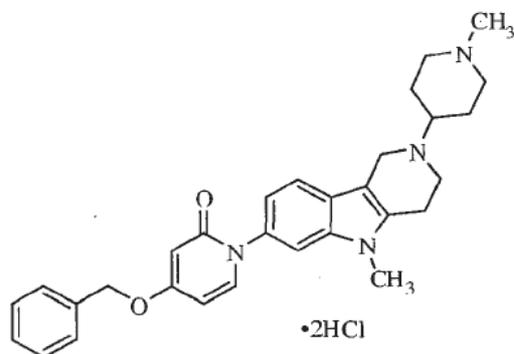
Peso molecular: 541,51

20

4-(7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (90 mg, 0.16 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (85 mg, 100%) en forma de un aceite de color naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.56-7.53 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 6H), 7.02 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 7.5, 2.4$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.09-3.79 (br m, 2H), 3.69-3.53 (m, 6H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.14 (t,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 2.49 (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  469  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC (Método B) 98.1% (AUC),  $t_R = 11.4$  min.

## Ejemplo 68

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-onadichlorhidrato



Fórmula química:  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

Masa exacta: 554,22

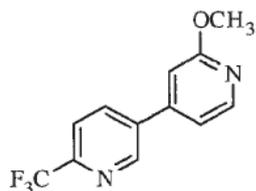
Peso molecular: 555,54

El 4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-(piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (50 mg, 0.11 mmol) fue metilado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 para proveer el compuesto del título (30 mg, 51%) en forma de un sólido blanco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.56-7.52 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 6H), 7.02 (dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 7.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  483  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 11.4$  min.

## Ejemplo 69

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-onadichlorhidrato

a) 2'-Metoxi-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina



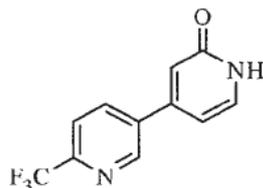
Fórmula química:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$

Masa exacta: 254,07

Peso molecular: 254,21

2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1.24 g, 0.53 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil) piridina (2.4 g, 11 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31 (etapa a) para proveer el compuesto del título (1.1g, 81%) en forma de un sólido blanco: ESI MS *m/z* 255 [M + H].

- 5 b) 4-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



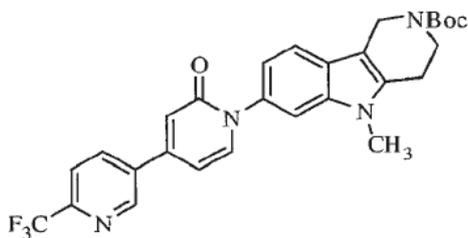
Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O

Masa exacta: 240,05

Peso molecular: 240,18

- 10 2'-Metoxi-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina (1.1g, 4.3 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31 (etapa c) para proveer el compuesto del título (522 mg, 50%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.8 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H).

- 15 c) 5-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

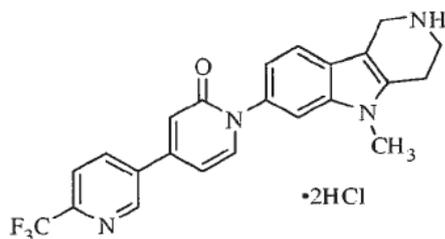
Masa exacta: 524,20

Peso molecular: 524,53

- 20 4-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (131 mg, 0.54 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.54 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (167 mg, 59%) en forma de un sólido verde: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.99 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.85 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

25

- d) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-onadiclorhidrato



Fórmula química:  $C_{23}H_{21}Cl_2F_3N_4O$

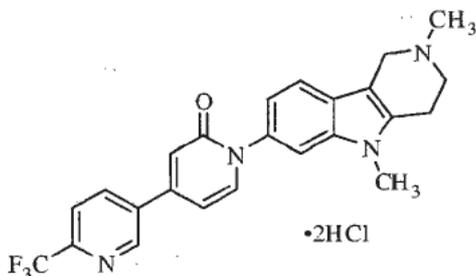
Masa exacta: 496,10

Peso molecular: 497,34

- 5 5-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (165 mg, 0.315 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (40 mg, 26%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.10 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.41 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  425  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 12.3$  min.

#### Ejemplo 70

Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química:  $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_4O$

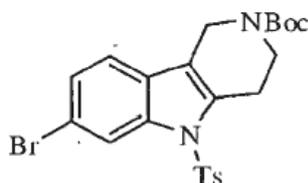
Masa exacta: 510,12

Peso molecular: 511,37

- 15 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (77 mg, 0.18 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47 y fue convertido en el diclorhidrato para proveer el compuesto del título (27 mg, 29%) en forma de un sólido amarillo: mp 295-300 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.09 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.79-4.37 (br m, 2H), 3.90-3.60 (br m, 5H), 3.30 (br m, 2H), 3.14 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  439  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 12.4$  min.

#### Ejemplo 71

- 25 Preparación de 1-(2,3,4,5-Tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-onadichlorhidrato  
a) 7-bromo-5-tosil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo

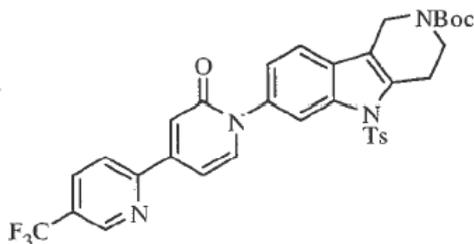


Fórmula química:  $C_{23}H_{25}BrN_2O_4S$

Masa exacta: 504,07

Peso molecular: 505,42

- 5 7-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (1.07 g, 3.04 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 (etapa a) para proveer el compuesto del título (1.39 g, 91%) en forma de un sólido blanco:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.77-3.65 (br m, 2H), 3.11-3.03 (br m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).
- 10 b) 7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-1(2*H*)-il)-5-tosil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo

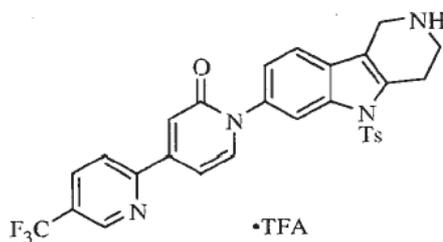


Fórmula química:  $C_{34}H_{31}F_3N_4O_5S$

Masa exacta: 664,20

Peso molecular: 664,69

- 15 4-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (131 mg, 0.545 mmol) y 7-bromo-5-tosil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (255 mg, 0.505 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (125 mg, 34%) en forma de un aceite amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.01 (s, 1H), 8.29 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.09 (dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.80-3.73 (br m, 2H), 3.18-3.09 (br m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).
- 20 b) sal del ácido 1-(5-Tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil) piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona trifluoroacético



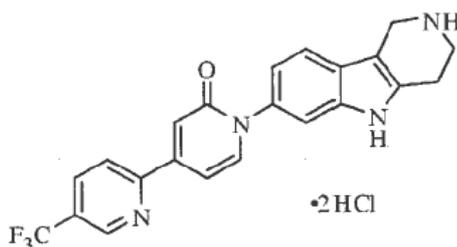
Fórmula química: C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

Masa exacta: 661,13

Peso molecular: 661,59

- 5 7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-5-tosil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (165 mg, 0.248 mmol) fue agitado en TFA (3 mL) y cloruro de metileno (1 mL) durante 3 horas. La concentración de la solución bajo presión reducida proveyó el compuesto del título (164 mg, 100%) en forma de un aceite amarillo; ESI MS *m/z* 565 [M + H]<sup>+</sup>.

c) 1-(2,3,4,5-Tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O

Masa exacta: 482,09

Peso molecular: 483,31

10

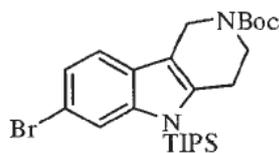
- 15 Sal del ácido 1-(5-Tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona trifluoroacético (163 mg, 0.248 mmol) fue desprotegida y convertida en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 106 (etapa b) para proveer el compuesto del título (30 mg, 25%) en forma de un aceite de color naranja: mp 308-313 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 411 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 97.6% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.4 min.

20

Ejemplo 72

Preparación de 1-(2,3,4,5-Tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-2(1H)-onaclorhidrato

a) 7-bromo-5-(trisisopropilsilil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



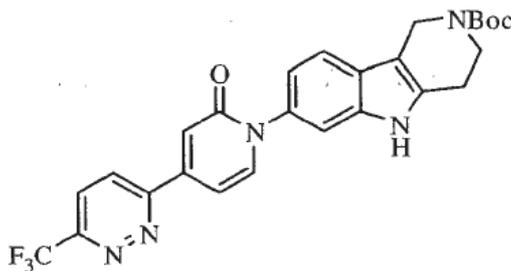
Fórmula química:  $C_{25}H_{39}BrN_2O_2Si$

Masa exacta: 506,20

Peso molecular: 507,58

5 7-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (300 mg, 0.85 mmol) fue disuelta en DMF (3 mL), y se agregaron NaH (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 40 mg, 1.02 mmol) y TIPSCI (164 mg, 1.02 mmol). Después de agitar durante 1 hora la mezcla fue vertida en agua y extraída con EtOAc. La concentración de los extractos orgánicos y la purificación del residuo por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, EtOAc/hexanos) proveyó el compuesto del título (262 mg, 61%) en forma de un aceite claro:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.76-3.71 (br m, 2H), 2.96-2.90 (br m, 2H), 1.81-1.71 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.15 (d,  $J = 7.5$  Hz, 18H).

b) 7-(2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol- 2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{26}H_{24}F_3N_5O_3$

Masa exacta: 511,18

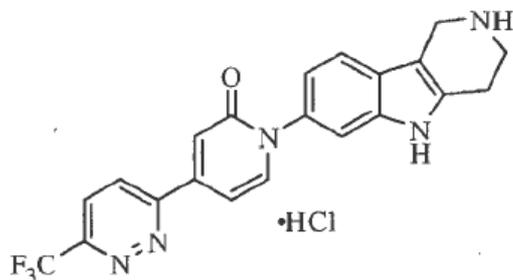
Peso molecular: 511,50

15

7-bromo-5-(triisopropilsilil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (260 mg, 0.51 mmol) y 4-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (123 mg, 0.510 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (80 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo: ESI MS  $m/z$  512  $[M + H]^+$ .

20

c) 1-(2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O

Masa exacta: 447,11

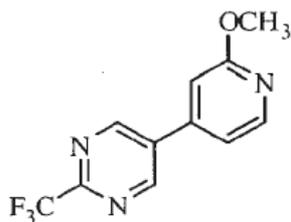
Peso molecular: 447,84

- 5 7-(2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (80 mg, 0.15 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (30 mg, 44%) en forma de un aceite de color naranja: mp 314-318 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 412 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 96.0% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 11.6 min.

#### Ejemplo 73

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-onaclorhidrato

- 15 a) 5-(2-Metoxipiridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidina



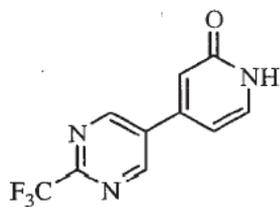
Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

Masa exacta: 255,06

Peso molecular: 255,20

- 20 2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2.0 g, 8.5 mmol) y 5-cloro-2-(trifluorometil) pirimidina (2.3 g, 13 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31 (etapa a) para proveer el compuesto del título (1.0 g, 46 %) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.10 (s, 2H), 8.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

- b) 4-(2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona



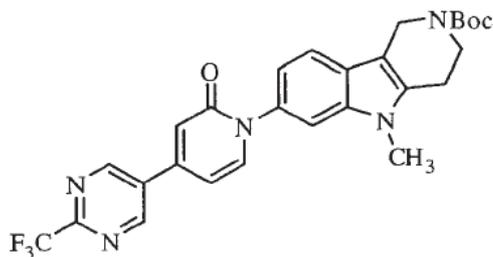
Fórmula química: C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

Masa exacta: 241,05

Peso molecular: 241,17

5 5-(2-Metoxipiridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (900 mg, 3.5 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31 (etapa c) para proveer el compuesto del título (470 mg, 56%) en forma de un aceite de color naranja: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.6 (br s, 1H), 9.41 (s, 2H), 7.61 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.68 (dd, *J*= 6.8, 1.6 Hz, 1H).

c) 5-metil-7-(2-oxo-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



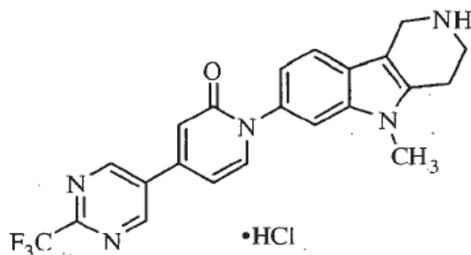
Fórmula química: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 525,20

Peso molecular: 525,52

15 4-(2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0.42 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (116 mg, 0.32 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (41 mg, 24%) en forma de un aceite amarillo: ESI MS *m/z* 526 [M + H]<sup>+</sup>.

d) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O

Masa exacta: 461,12

Peso molecular: 461,87

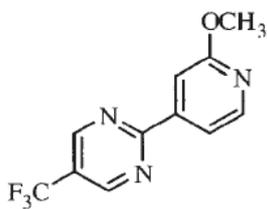
20

- 5 5-metil-7-(2-oxo-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (41 mg, 0.078 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (29 mg, 80%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.51 (s, 2H), 9.37 (br s, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.38-4.34 (br m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.50 (br m, 2H), 3.11 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 426 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >100% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.2 min.

## Ejemplo 74

- 10 Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*] indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 2-(2-Metoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidina



Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

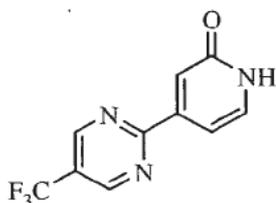
Masa exacta: 255,06

Peso molecular: 255,20

15

2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1.66 g, 7.06 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil) pirimidina (1.3 g, 7.1 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31 (etapa a) para proveer el compuesto del título (307 mg, 16%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.08 (s, 2H), 8.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

- 20 b) 4-(5-(Trifluorometil)pirimidin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona



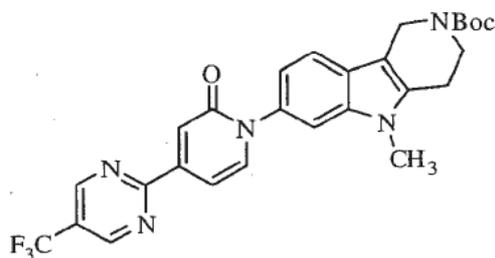
Fórmula química: C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

Masa exacta: 241,05

Peso molecular: 241,17

- 25 2-(2-Metoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (400 mg, 1.56 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31 (etapa c) para proveer el compuesto del título (200 mg, 63 %) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.9 (br s, 1H), 9.43 (s, 2H), 7.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 1H).

c) 5-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo

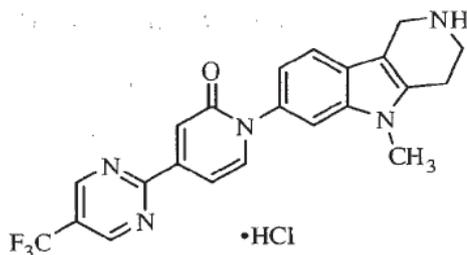


Fórmula química:  $C_{27}H_{26}F_3N_5O_3$

Masa exacta: 525,20

Peso molecular: 525,52

- 5 4-(5-(Trifluorometil)pirimidin-2-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0.34 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (124 mg, 0.339 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (70 mg, 39%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.11 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.89-4.63 (br m, 2H), 3.90-3.80 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.88-2.79 (br m, 2H), 1.50 (s, 9H).
- 10 d) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{22}H_{19}ClF_3N_5O$

Masa exacta: 461,12

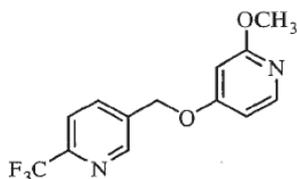
Peso molecular: 461,87

- 15 5-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 0.13 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (51 mg, 87%) en forma de un sólido amarillo: mp 301-309 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.48 (s, 2H), 9.37 (br s, 2H), 7.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 7.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 4.41-4.31 (br m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.51-3.48 (br m, 2H), 3.10 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  426  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 97.9% (AUC),  $t_R = 12.6$  min.
- 20

#### Ejemplo 75

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 2-Metoxi-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridina

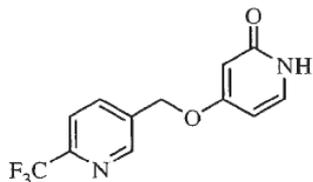
Fórmula química:  $C_{13}H_{11}F_3N_2O_2$ 

Masa exacta: 284,08

Peso molecular: 284,23

- 5 4-Bromo-2-metoxipiridina (3.06 g, 16.2 mmol), (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (2.74 g, 15.5 mmol), 3,4,7,8-tetrametilfenantrolina (0.36 g, 0.15 mmol), CuI (0.14 g, 0.74 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (7.57 g, 23.2 mmol) fueron combinadas en tolueno (15 mL) y calentados hasta reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla fue purificada por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos/EtOAc, 1:0 a 1:1) para proveer el compuesto del título (3.19 g, 72%) as a red oil:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 5.9, 2.2$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

b) 4-((6-(Trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-2(1H)-ona

Fórmula química:  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ 

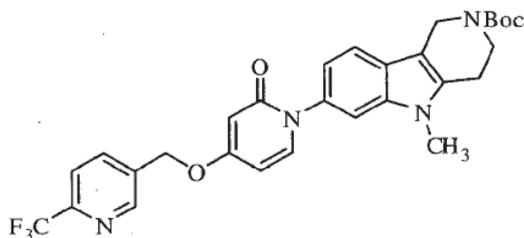
Masa exacta: 270,06

Peso molecular: 270,21

15

2-Metoxi-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridina (3.19 g, 11.2 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31 (etapa c) para proveer el compuesto del título (2.04 g, 67%) en forma de un sólido blanco:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.2 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.95 (dd,  $J = 7.3, 2.5$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.25 (s, 2H).

- 20 c) 5-metil-7-(2-oxo-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo

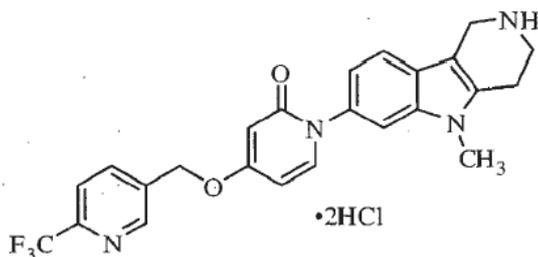
Fórmula química:  $C_{29}H_{29}F_3N_4O_4$ 

Masa exacta: 554,21

Peso molecular: 554,56

5 4-((6-(Trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-2(1*H*)-ona (177 mg, 0.655 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.54 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (120 mg, 40%) en forma de un aceite amarillo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.06-6.04 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.65-4.60 (br m, 2H), 3.89-3.79 (br m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.87-2.78 (br m, 2H), 1.50 (s, 9H).

d) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

10

Masa exacta: 526,12

Peso molecular: 527,37

15

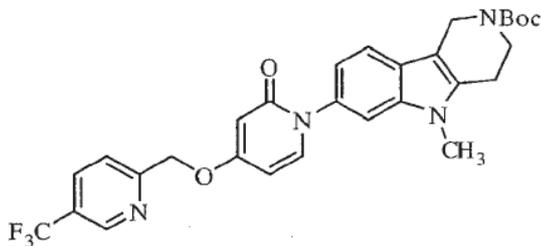
5-metil-7-(2-oxo-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0.21 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (90 mg, 81%) en forma de un sólido blanco: mp 286-291 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.54 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.35-4.30 (br m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.53-3.47 (br m, 2H), 3.09 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 455 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.7 min.

20

Ejemplo 76

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)piridin-2(1*H*)-ona

a) 5-metil-7-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

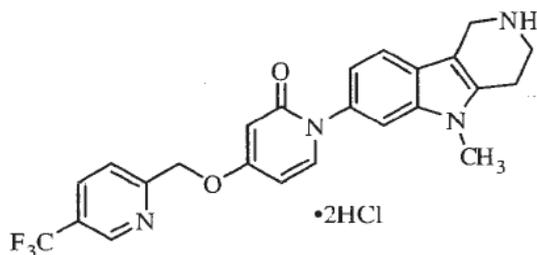
25

Masa exacta: 554,21

Peso molecular: 554,56

5 2-(Bromometil)-5-(trifluorometil)piridina (140 mg, 0.58 mmol), 7-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (230 mg, 0.58 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160 mg, 1.16 mmol) fueron agitadas en acetonitrilo/DMF (3 mL/0.5mL) durante 72 horas. La mezcla fue diluida con cloruro de metileno, lavada con agua y concentrada para proveer el compuesto del título (96 mg, 29%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.63-4.58 (br m, 2H), 3.87-3.76 (br m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.86-2.76 (br m, 2H), 1.50 (s, 9H).

b) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 526,12

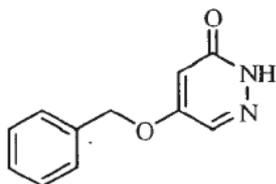
Peso molecular: 527,37

15 5-metil-7-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (90 mg, 0.16 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (76 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: mp 296-300 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 455 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 97.6% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.6 min.

20 Ejemplo 77

Preparación de 5-(Benciloxi)-2-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona clorhidrato

a) 5-(Benciloxi)piridazin-3(2*H*)-ona Número de Registro CAS 1008517-73-4



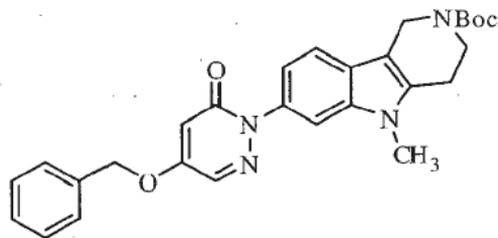
Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 202,07

Peso molecular: 202,21

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento de Stenkamp et al., WO 2008/022979.

b) 7-(4-(benciloxi)-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo

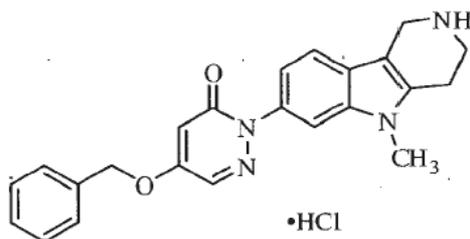
Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Masa exacta: 486,23

Peso molecular: 486,56

- 5 5-(Benciloxi)piridazin-3(2H)-ona (100 mg, 0.5 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (180 mg, 0.5 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (106 mg, 43%) as a solid: ESI MS *m/z* 487 [M + H]<sup>+</sup>.

c) 5-(Benciloxi)-2-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridazin-3(2H)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 422,15

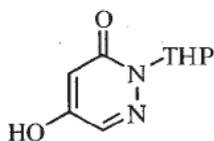
Peso molecular: 422,91

10

- 15 7-(4-(benciloxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.2 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (30 mg, 35%) en forma de un sólido blanco: mp 261-265 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.23 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 387 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 97.7% (AUC), *t*<sub>R</sub> = 12.8 min.

Ejemplo 78

- 20 Preparación de 2-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-5-(4-(trifluorometil) fenil)piridazin-3(2H)-ona clorhidrato
- a) 5-Hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona Número de Registro CAS 1008517-74-5

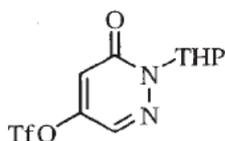
Fórmula química: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 196,08

Peso molecular: 196,20

5 Este compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento de Stenkamp et al., WO 2008/022979.

b) 6-Oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-ilo trifluorometanosulfonato

Fórmula química: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Masa exacta: 328,03

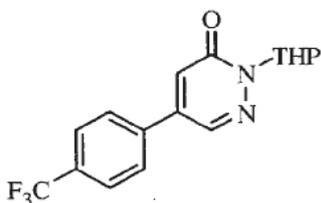
Peso molecular: 328,26

10

5-Hidroxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (2.4 g, 13 mmol) disuelto en cloruro de metileno (75 mL) y enfriado a 0 °C., trietilamina (3.5 mL, 25 mmol) y Tf<sub>2</sub>O (2.3 mL, 14 mmol) fueron agregados y la mezcla se agitó durante 2.5 horas adicionales. Se agregó solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la base orgánica fue removida, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada. La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, EtOAc/hexanos) proveyó el compuesto del título (2.47 g, 60%) en forma de un aceite amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.75 (dt, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H).

15

c) 2-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3(2H)-ona

Fórmula química: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 324,11

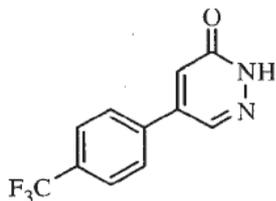
Peso molecular: 324,30

20

6-Oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-ilo trifluorometanosulfonato (2.47 g, 7.5 mmol) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico (2.56 g, 15 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31 (etapa a) para proveer el compuesto del título (500 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: ESI MS m/z 325 [M + H]<sup>+</sup>.

25

d) 5-(4-(Trifluorometil)fenil)piridazin-3(2H)-ona



Fórmula química:  $C_{11}H_7F_3N_2O$

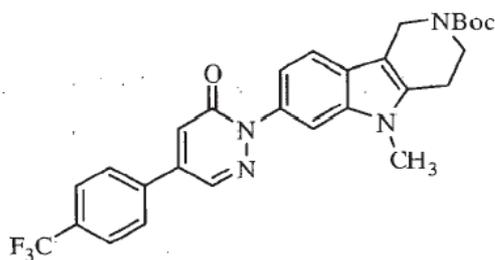
Masa exacta: 240,05

Peso molecular: 240,18

5

2-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3(2H)-ona (500 mg, 1.54 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31 (etapa c) para proveer el compuesto del título (100 mg, 27%) as a solid: ESI MS  $m/z$  241  $[M + H]^+$ .

e) 5-metil-7-(6-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-1(6H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



10

Fórmula química:  $C_{28}H_{27}F_3N_4O_3$

Masa exacta: 524,20

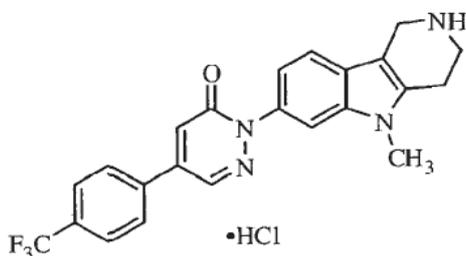
Peso molecular: 524,53

15

5-(4-(Trifluorometil)fenil)piridazin-3(2H)-ona (100 mg, 0.41 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (151 mg, 0.41 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (65 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.89-3.80 (br m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.84 (br m, 2H), 1.51 (s, 9H).

f) 2-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3(2H)-ona clorhidrato

20



Fórmula química:  $C_{23}H_{20}ClF_3N_4O$

Masa exacta: 460,13

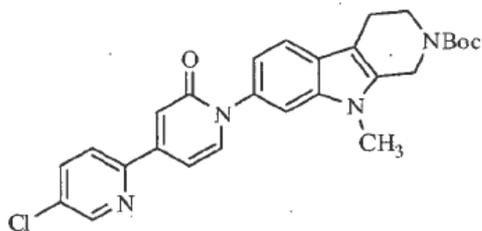
Peso molecular: 460,88

- 5 5-metil-7-(6-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-1(6H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (65 mg, 0.12 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (47 mg, 80%) en forma de un aceite de color naranja: mp 315-320 °C;  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.37 (s, 2H), 8.56 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = Hz, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58-3.48 (br m, 2H), 3.11 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  425 [M + H] $^+$ ; HPLC (Método A) 96.6% (AUC),  $t_R$  = 15.7 min.

#### Ejemplo 79

Preparación de 4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato:

a) 7-(4-(5-cloropiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



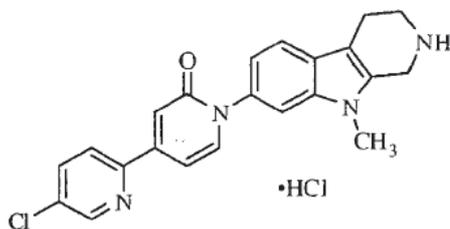
Fórmula química:  $C_{27}H_{27}ClN_4O_3$

Masa exacta: 490,18

Peso molecular: 490,98

- 15 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.549 mmol) y 4-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (87 mg, 0.42 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (97 mg, 47%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (superposición dd,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J$  = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H).

b) 4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{22}H_{20}Cl_2N_4O$

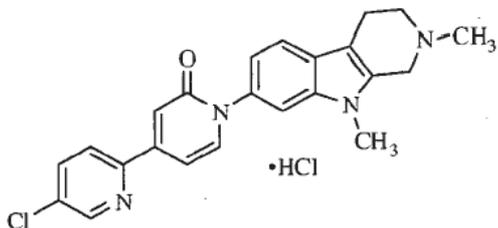
Masa exacta: 426,10

Peso molecular: 427,33

5 de tert-butilo 7-(4-(5-cloropiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (97 mg, 0.20 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título en forma de un sólido color naranja (68 mg, 88%); mp 310-320 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.73 (dd,  $J = 2.4, 0.6$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 8.5, 0.5$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.14 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  391 [M + H] $^+$ ; HPLC (Método A) >99% (AUC),  $t_R = 11.9$  min.

#### Ejemplo 80

Preparación de 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{23}H_{22}Cl_2N_4O$

Masa exacta: 440,12

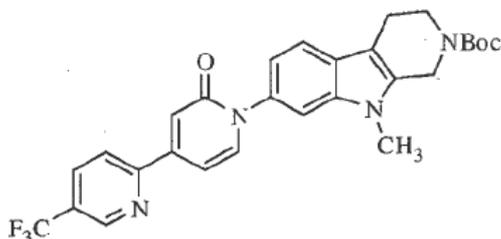
Peso molecular: 441,35

15 4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (104 mg, 0.266 mmol) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47 para proveer el compuesto del título (75 mg, 70%) en forma de un sólido amarillo: mp 283-295°C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.73 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H) 7.99 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 7.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.74 (m, 5H), 3.21 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.17 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  405 [M + H] $^+$ ; HPLC (Método B) 98.7% (AUC),  $t_R = 12.1$  min.

#### Ejemplo 81

25 Preparación de 4-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato:

a) 9-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



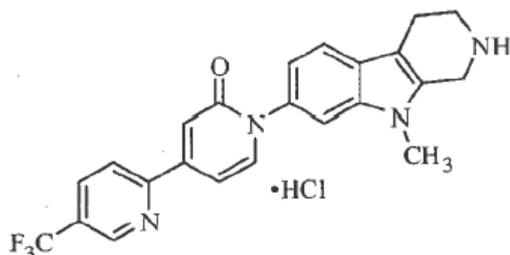
Fórmula química:  $C_{28}H_{27}F_3N_4O_3$

Masa exacta: 524,20

Peso molecular: 524,53

- 5 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo de tert-butilo (100 mg, 0.417 mmol) y 4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (197 mg, 0.542 mmol), se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (168 mg, 66%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.58 (superposición dd,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, 1H under solvent), 7.08 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.1, 1.9$  Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H).

b) 4-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{23}H_{20}ClF_3N_4O$

Masa exacta: 460,13

Peso molecular: 460,88

15

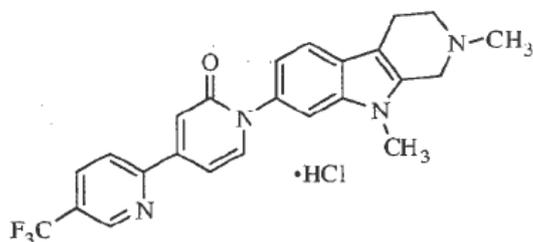
9-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (168 mg, 0.321 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (73 mg, 54%): mp 305-315 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 7.2, 2.0$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.15 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  425  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) 96.4% (AUC),  $t_R = 12.6$  min.

20

Ejemplo 82

Preparación de 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato:

25



Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O

Masa exacta: 474,14

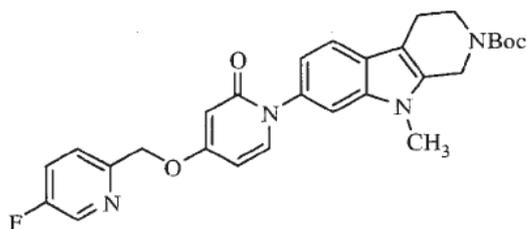
Peso molecular: 474,91

- 5 4-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (125 mg, 0.294 mmol) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47 para proveer el compuesto del título (97.9 g, 78%) en forma de un sólido amarillo: mp 280-290°C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H) 8.22 (d, *J* = 8.4, Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.6, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.75 (br s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.21-3.17 (m, 5H); ESI MS *m/z* 439 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.3% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.8 min.

#### Ejemplo 84

Preparación de 4-((5-Fluoropiridin-2-il)metoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato:

- 15 a) 7-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



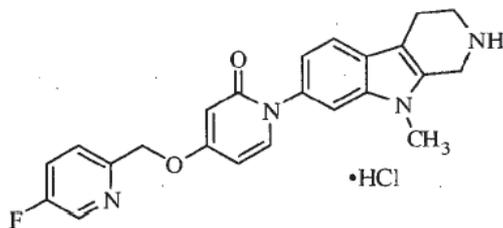
Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Masa exacta: 504,22

Peso molecular: 504,55

- 20 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (306 mg, 0.840 mmol) y 4-(4-fluorobenciloxi)piridin-2(1*H*)-ona (142 mg, 0.640 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (157 mg, 49%) en forma de un sólido amarillo/verde: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.63 (br m, 2H), 3.74 (br m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.80 (br m, 2H), 1.51 (s, 9H).

- b) 4-((5-Fluoropiridin-2-il)metoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

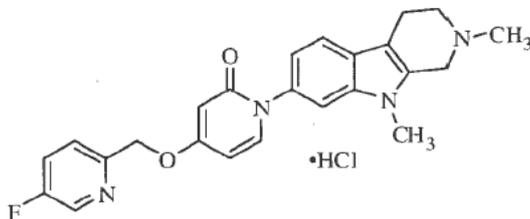
Masa exacta: 440,14

Peso molecular: 440,90

- 5 7-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (157 mg, 0.312 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (72.7 mg, 54%): mp 285-295 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 4H), 7.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.8 Hz, 2H); ESI MS m/z 405 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.3% (AUC), t<sub>R</sub> = 12.0 min.

#### Ejemplo 85

Preparación de 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 454,16

Peso molecular: 454,92

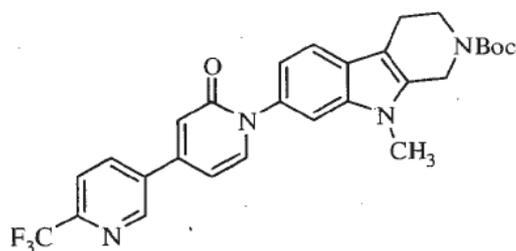
15

- 20 4-((5-Fluoropiridin-2-il)metoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (76 mg, 0.19 mmol) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47 para proveer el compuesto del título (61 mg, 79%) en forma de un sólido amarillo: mp 287-300 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.72-7.59 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.71 (m, 5H), 3.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS m/z 419 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98.4% (AUC), t<sub>R</sub> = 11.1 min.

#### Ejemplo 86

- 25 Preparación de 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 9-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{28}H_{27}F_3N_4O_3$

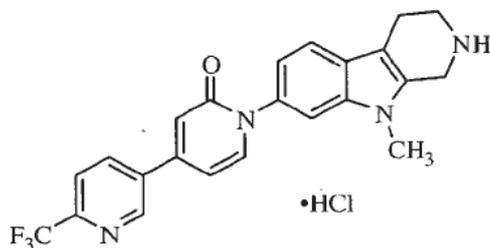
Masa exacta: 524,20

Peso molecular: 524,53

5 4-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (145 mg, 0.604 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.549 mmol) fueron acoplados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (129 mg, 45%) en forma de un sólido amarillo/verde:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.10 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.66 (br m, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.82 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H).

10

b) 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{23}H_{20}ClF_3N_4O$

Masa exacta: 460,13

Peso molecular: 460,88

15

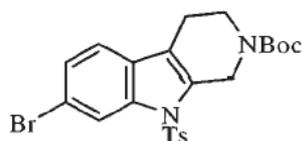
9-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (129 mg, 0.25 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (67 mg, 58%) en forma de un sólido amarillo/marrón: mp 315-320 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.10 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.41 (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.57 (br m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (br m, 2H), 3.15 (br m, 2H); ESI MS  $m/z$  425  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 97.4% (AUC),  $t_R = 12.3$  min.

20

#### Ejemplo 87

Preparación de 1-(2,3,4,9-Tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

25 a) 7-bromo-9-tosil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



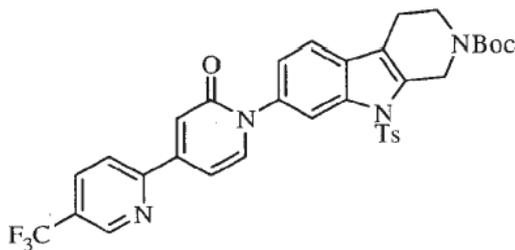
Fórmula química:  $C_{23}H_{25}BrN_2O_4S$

Masa exacta: 504,07

Peso molecular: 505,42

5 Una solución de NaOH 6 N (6 mL),  $(Bu_4N)_2SO_4$  (Solución al 50% en peso en  $H_2O$ , 0.20 mL), y TsCl (646 mg, 3.39 mmol) fueron agregadas a una suspensión de 7-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (991 mg, 2.82 mmol) en tolueno (20 mL) y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 1.5 horas. Se agregaron  $H_2O$  y EtOAc a la suspensión y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con  $H_2O$ , secada sobre  $Na_2SO_4$  y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (1.285 g, 90%) en forma de una espuma blanca:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.32 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 4.92-4.81 (m, 2H), 3.74-3.63 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

b) 7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-9-tosil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{34}H_{31}F_3N_4O_5S$

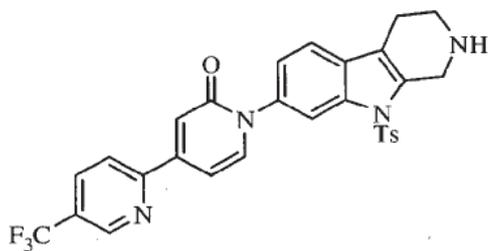
Masa exacta: 664,20

Peso molecular: 664,69

15 4-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (200 mg, 0.830 mmol) y 7-bromo-9-tosil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (419 mg, 0.830 mmol) fueron acoplados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (222 mg, 40%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.57 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.27 (3H, bajo el pico de solvente), 7.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.91 (br m, 2H), 3.71 (br m, 2H), 2.71 (br m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

20 c) 1-(9-Tosil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona

25



Fórmula química:  $C_{29}H_{23}F_3N_4O_3S$

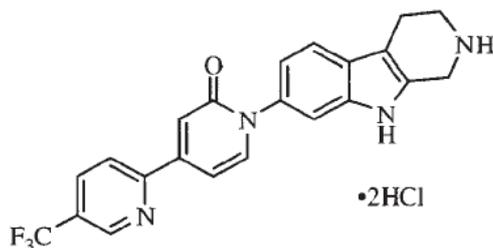
Masa exacta: 546,14

Peso molecular: 564,58

- 5 7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-9-tosil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (222 mg, 0.334 mmol) fue desprotegido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa e) para proveer el compuesto del título (131 mg, 58%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.24 (3H, bajo el pico de solvente), 7.08 (dd,  $J$  = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.13 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (br m, 2H), 2.36 (s, 3H).

10

d) 1-(2,3,4,9-Tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_4O$

Masa exacta: 482,09

Peso molecular: 483,31

15

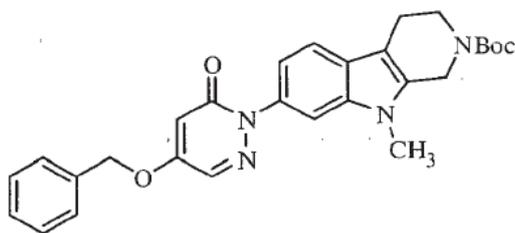
1-(9-Tosil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (130 mg, 0.23 mmol) fue desprotegido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 106 (etapa b) para proveer el compuesto del título (39.5 mg, 36%) en forma de un sólido amarillo: mp 320-330 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J$  = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.63 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.14 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  411  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 98.4% (AUC),  $t_R$  = 12.6 min.

20

#### Ejemplo 88

Preparación de 5-(Benciloxi)-2-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridazin-3(2H)-ona clorhidrato

a) 7-(4-(benciloxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo

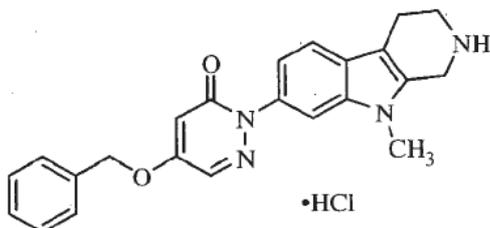


Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Masa exacta: 486,23

Peso molecular: 486,56

- 5 5-(Benciloxi)piridazin-3(2*H*)-ona (197 mg, 0.974 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (353 mg, 0.966 mmol) fueron acoplados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (130 mg, 28%) en forma de un sólido amarillo/verde: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 7H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.64 (br m, 2H), 3.75 (br m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H).
- 10 b) 5-(Benciloxi)-2-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 422,15

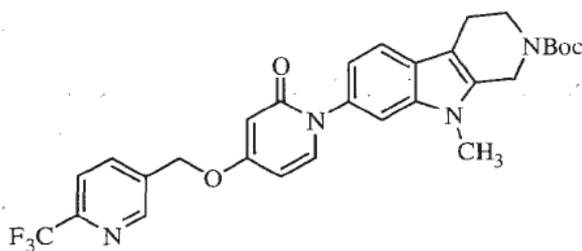
Peso molecular: 422,91

- 15 7-(4-(benciloxi)-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (130 mg, 0.27 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (55.7, 48%) en forma de un sólido amarillo: mp 235-245 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.93 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43 (superposición dd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 387 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 11.7 min.
- 20

#### Ejemplo 89

Preparación de 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

- 25 a) 9-metil-7-(2-oxo-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



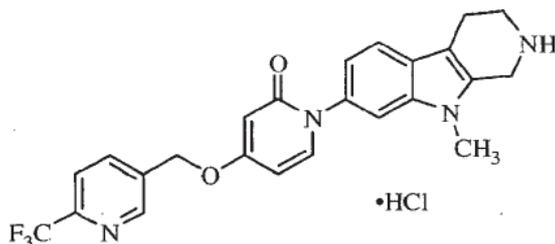
Fórmula química:  $C_{29}H_{29}F_3N_4O_4$

Masa exacta: 554,21

Peso molecular: 554,56

- 5 4-((6-(Trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0.37 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (135 mg, 0.370 mmol) fueron acoplados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (44 mg, 21%) en forma de un sólido amarillo/marrón:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.27 (1H, bajo el pico de solvente), 7.02 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.07-6.04 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.64 (br m, 2H), 3.75 (br m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H).

b) 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{22}ClF_3N_4O_2$

Masa exacta: 490,14

Peso molecular: 490,91

15

9-metil-7-(2-oxo-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (44 mg, 0.079 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (28 mg, 65%) en forma de un sólido amarillo: mp 285-295 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 7.9, 2.0$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 7.6, 2.7$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.03 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  455  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 12.8$  min.

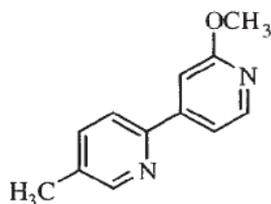
20

Ejemplo 90

Preparación de 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

25

a) 2'-Metoxi-5-metil-2,4'-bipiridina



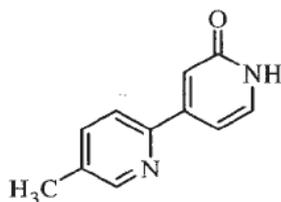
Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O

Masa exacta: 200,09

Peso molecular: 200,24

5 2-Bromo-5-metilpiridina (2.93 g, 17.0 mmol) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3.34 g, 14.2 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 31 (etapa a) para proveer el compuesto del título (1.2 g, 42%) en forma de un sólido de color marrón: ESI MS *m/z* 201 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 4-(5-Metilpiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O

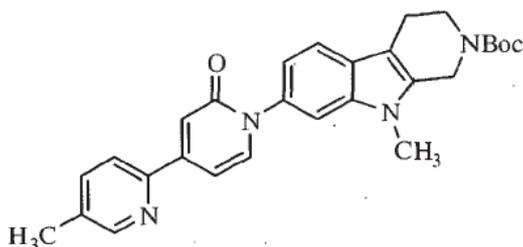
Masa exacta: 186,08

Peso molecular: 186,21

10

15 2'-Metoxi-5-metil-2,4'-bipiridina (1.2 g, 6.0 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 31 (etapa c) para proveer el compuesto del título (301 mg, 27%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H) 8.53 (s, 1H), 7.88 (superposición dd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

c) 9-metil-7-(4-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

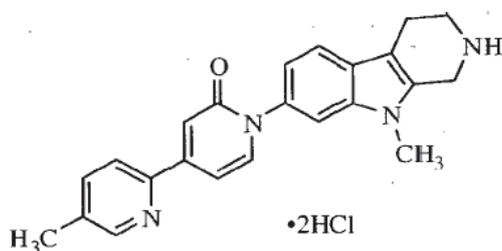
Masa exacta: 470,23

Peso molecular: 470,56

20

4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (150 mg, 0.81 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (294 mg, 0.805 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (138 mg, 36%) en forma de un sólido amarillo/verde: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.65 (br m, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (br m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

d) 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

Masa exacta: 442,13

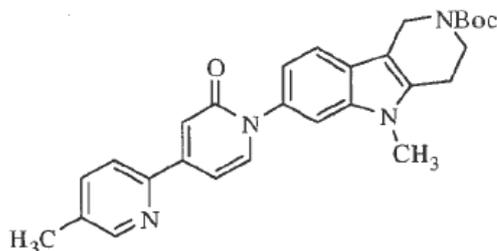
Peso molecular: 443,37

9-metil-7-(4-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (138 mg, 0.27 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (18 mg, 15%) en forma de un sólido amarillo: mp 303-310 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H); ESI MS *m/z* 371 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 11.0 min.

Ejemplo 91

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

a) 5-metil-7-(4-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

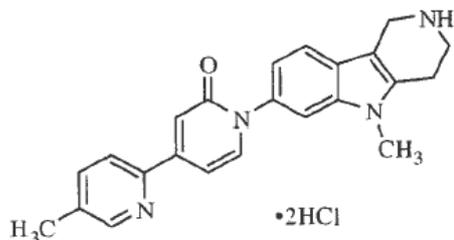
Masa exacta: 470,23

Peso molecular: 470,56

4-(5-Metilpiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (150 mg, 0.81 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (294 mg, 0.805 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (245 mg, 64%) en forma de un sólido amarillo/verde: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57

(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 4.66 (br m, 2H), 3.85 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (br m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

b) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O$

Masa exacta: 442,13

Peso molecular: 443,37

5

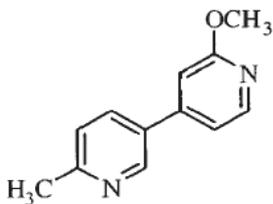
5-metil-7-(4-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato bb (245 mg, 0.520 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (57 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo: mp 295-305 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.76 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 7.1, 2.1$  Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.25 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.61 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  371  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) 97.3% (AUC),  $t_R = 10.9$  min.

10

15 Ejemplo 92

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

a) 2'-Metoxi-6-metil-3,4'-bipiridina



Fórmula química:  $C_{12}H_{19}N_2O$

Masa exacta: 200,09

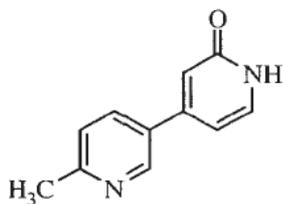
Peso molecular: 200,24

20

2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3.5 g, 16 mmol) y 4-bromo-2-metoxipiridina (2.0 g, 11 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 31 (etapa a) para proveer el compuesto del título (2.1 g, 98%) en forma de un sólido de color marrón:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.75 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.1, 1H$ ), 7.08 (dd,  $J = 5.4, 1.5$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 1.0, 1H$ ), 3.98 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

25

b) 4-(6-Metilpiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



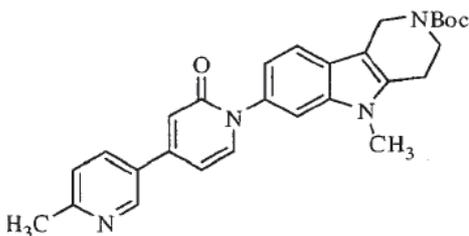
Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O

Masa exacta: 186,08

Peso molecular: 186,21

- 5 2'-Metoxi-6-metil-3,4'-bipiridina (2.1 g, 10.4 mmol) se hace reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 31 (etapa c) para proveer el compuesto del título (1.36 mg, 68%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.65 (s, 1H) 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

c) 5-metil-7-(4-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



10

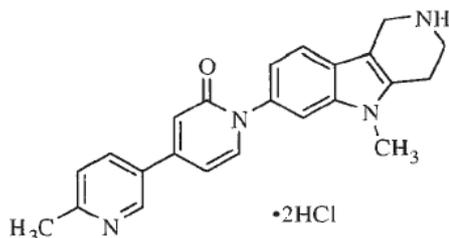
Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 470,23

Peso molecular: 470,56

- 15 4-(6-Metilpiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (150 mg, 0.81 mmol) y 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (294 mg, 0.805 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (220 mg, 58%) en forma de un sólido amarillo/verde: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.30 (1H, parcialmente under solvent), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H), 3.85 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (br m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

- 20 d) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

Fórmula química:  $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O$ 

Masa exacta: 442,13

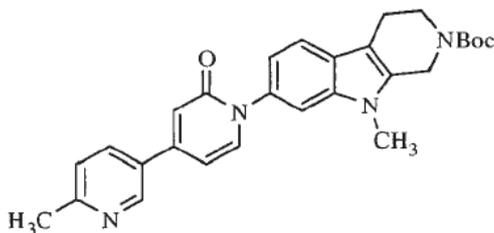
Peso molecular: 443,37

- 5 5-metil-7-(4-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (220 mg, 0.47 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (50.2 mg, 29%) en forma de un sólido amarillo: mp 295-305 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.80 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J = 8.1, 2.5$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.10 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  371  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 8.7$  min.

## Ejemplo 93

Preparación de 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

a) 9-metil-7-(4-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo

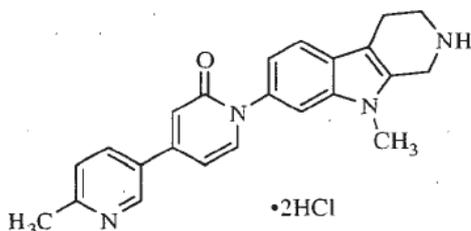
Fórmula química:  $C_{28}H_{30}N_4O_3$ 

Masa exacta: 470,23

Peso molecular: 470,56

- 20 4-(6-Metilpiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (150 mg, 0.81 mmol) y 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (294 mg, 0.805 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 (etapa g) para proveer el compuesto del título (208 mg, 55%) en forma de un sólido amarillo/verde:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.0, 2.3$  Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (1H, parcialmente bajo solvente), 7.08 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.50 (dd,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (br m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

- 25 b) 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O$

Masa exacta: 442,13

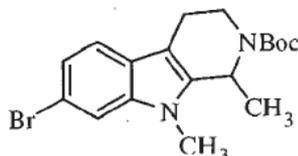
Peso molecular: 443,37

- 5 9-metil-7-(4-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (208 mg, 0.442 mmol) fue desprotegido y convertido en la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 (etapas e y g) para proveer el compuesto del título (40.6 mg, 23%) en forma de un sólido amarillo: mp 305-313 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.04 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  371  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método B) >99% (AUC),  $t_R = 8.9$  min.

#### Ejemplo 94

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(1,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 7-bromo-1,9-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



- 15 Fórmula química:  $C_{18}H_{23}BrN_2O_2$

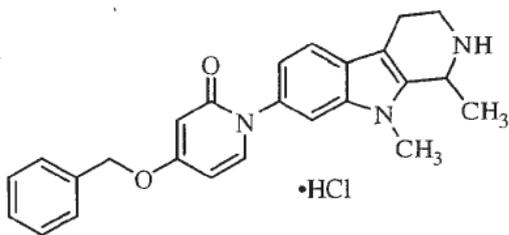
Masa exacta: 378,0943

Peso molecular: 379,2914

- 20 A una solución de 2-(6-bromo-1H-indol-3-il)etanamina (1.9 g, 8.0 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se agregó  $NaHCO_3$  saturado acuoso (30 mL) y cloruro de acetilo (0.56 mL, 7.95 mmol). La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente hasta que terminó. La solución fue concentrada, y el residuo fue disuelto en  $CH_2Cl_2$ , se lavó con  $H_2O$  y salmuera y se secó con  $Na_2SO_4$ . La solución orgánica fue filtrada y concentrada para dar una espuma de color amarillo pálido. La espuma fue suspendida en benceno (70 mL) y tratada con  $POCl_3$  (3.52 mL, 38.4 mmol). La reacción fue calentada y agitada a 85 °C durante 1 hora. Después de que la solución fue concentrada, el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 10%  $CH_3OH$  en  $CH_2Cl_2$ ) para dar un sólido de color marrón (1.83 g 91%). El sólido fue suspendido en EtOH (20 mL) y  $CHCl_3$  (20 mL) y se enfrió a 0 °C. se agregó  $NaBH_4$  (0.26 g, 6.95 mmol) y la reacción fue agitada de 0 °C hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue detenida con  $H_2O$ , se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , se lavó con  $H_2O$  y salmuera y se seco sobre  $Na_2SO_4$ . La solución orgánica fue filtrada y concentrada para dar una espuma amarilla (1.44 g, 78%). La espuma fue disuelta en *i*-PrOH (15 mL) y  $H_2O$  (10 mL) y tratada con  $Boc_2O$  (1.36 g, 6.24 mmol) y  $K_2CO_3$  (0.86 g, 6.2 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en  $CH_2Cl_2$ , lavado con  $H_2O$  y salmuera y secado sobre  $Na_2SO_4$ . Después de filtración y concentración, el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos/EtOAc,

4:1) para dar una espuma amarilla (0.92 g, 46 %). La espuma fue disuelta en DMF (6 mL) y enfriada a 0 °C. La solución fue tratada con NaH (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 108 mg, 2.68 mmol) seguida por CH<sub>3</sub>I (0.17 mL, 0.69 mmol). La reacción fue agitada a 0 °C hasta su terminación. La reacción fue detenida con H<sub>2</sub>O, extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada con H<sub>2</sub>O y salmuera y secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución orgánica fue filtrada y concentrada, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos/EtOAc, 4:1) para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0.82 g, 89%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43-5.20 (m, 1H), 4.48-4.26 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 380 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 4-(Benciloxi)-1-(1,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

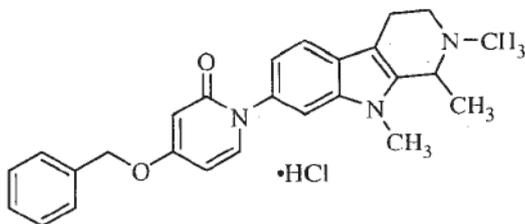
Masa exacta: 435,17

Peso molecular: 435,95

A una mezcla de 7-bromo-1,9-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (0.57g, 1.6 mmol), 4-(benciloxi)piridin-2(1*H*)-ona (0.32 g, 1.6 mmol), 8-hidroxiquinolinina (46 mg, 0.32 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.26 g, 1.9 mmol) y CuI (0.15 g, 0.79 mmol) se agregó DMSO (4 mL). La mezcla de reacción fue desgasificada y llenada de nuevo con N<sub>2</sub>. La reacción fue agitada a 130 °C durante la noche. La mezcla fue enfriada y filtrada a través de una capa de celita. El filtrado fue diluido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavado con H<sub>2</sub>O y LiCl acuoso al 5% y se seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución orgánica fue filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 5% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido amarillo (0.5 g, 64%). El sólido fue disuelto en CH<sub>3</sub>OH (8 mL) y tratado con HCl 1 N en Et<sub>2</sub>O (5 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta su terminación. El solvente fue removido bajo presión reducida y el sólido resultante fue secado bajo vacío para dar el compuesto del título (0.44 g, 100%) en forma de un polvo amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.98 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 400 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) >99 % (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.9 min.

Ejemplo 95

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(1,2,9-trimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 449,19

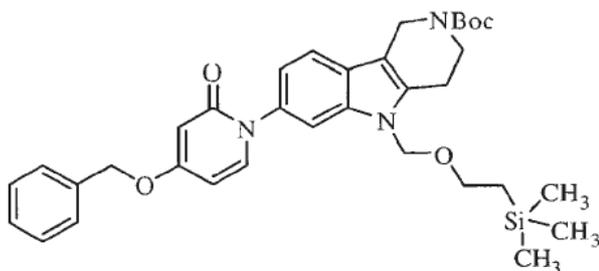
Peso molecular: 449,97

A una solución de 4-(benciloxi)-1-(1,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato (205 mg, 0.470 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (8 mL) se agregó formaldehído (53 μL, 0.71 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (200 mg, 0.94 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta su terminación y fue entonces concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y lavado con H<sub>2</sub>O y LiCl acuoso al 5% y secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución orgánica fue filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 10% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 4-(benciloxi)-1-(1,2,9-trimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona en forma de un sólido blanco (0.15 g, 77 %). La base libre fue convertida en la sal de HCl para dar el compuesto del título (147 mg, 90 %) en forma de un polvo blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 6H), 6.99 (d, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 414 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) >99 % (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.0 min.

## Ejemplo 96

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-(etoximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-(etoximetil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



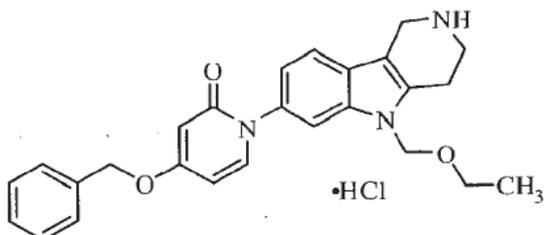
Fórmula química: C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si

Masa exacta: 601,30

Peso molecular: 601,81

A una solución de *tert*-butilo 7-bromo-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato (0.66 g, 1.9 mmol) en DMF (8 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 113 mg, 2.82 mmol) seguido por SEMCl (0.50 mL, 2.8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que terminó. La reacción fue detenida con H<sub>2</sub>O y la mezcla acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica fue lavada con H<sub>2</sub>O y salmuera y secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y concentración, el residuo fue secado bajo vacío para dar 7-bromo-5-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato, el cual fue utilizado directamente en la siguiente etapa. A una mezcla de *tert*-butilo 7-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0.75 g, 1.6 mmol), 4-benciloxipiridona (0.31 g, 1.6 mmol), 8-hidroxiquinoline (34 mg, 0.23 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.26 g, 1.9 mmol) y CuI (45 mg, 0.23 mmol) se agregó DMSO (6 mL). La mezcla de reacción fue desgasificada y llenada de nuevo con N<sub>2</sub>. La reacción fue agitada a 130 °C durante la noche. La muestra fue enfriada y filtrada a través de una capa de Celite. El filtrado fue diluido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavado con H<sub>2</sub>O y LiCl acuoso al 5% y se sometió a secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución orgánica fue seguida por filtración y concentración, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 5% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0.12 g, 13%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 6H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H); ESI MS *m/z* 602 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 4-(Benciloxi)-1-(5-(etoximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 465,18

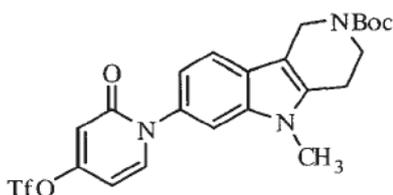
Peso molecular: 465,97

- 5 A una solución de 7-(4-(benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-(etoximetil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0.20 mmol) en EtOH (2 mL) se agregó HCl 1N en Et<sub>2</sub>O (1 mL). La reacción fue agitada a 60 °C hasta que terminó. El solvente fue concentrado y el residuo fue purificado por HPLC preparativa (Fenomenex Luna C18 (2), 250 x 50 mm, 15 micrón, H<sub>2</sub>O con 0.05% TFA y CH<sub>3</sub>CN con 0.05% TFA) para dar 4-(benziloxi)-1-(5-(etoximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona en forma de un sólido blanco (54 mg, 73 %). La base libre fue convertida en la sal de HCl para dar el compuesto del título (35 mg, 65 %) en forma de un polvo blanco: mp 148-149 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.12 (s, 2H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 5H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 5.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 3H); ESI MS m/z 430 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) >99 % (AUC), t<sub>R</sub> = 12.8 min.

Ejemplo 97

- 15 Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 5-metil-7-(2-oxo-4-(trifluorometilsulfonilo)piridina-1(2H)-il)3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo

Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

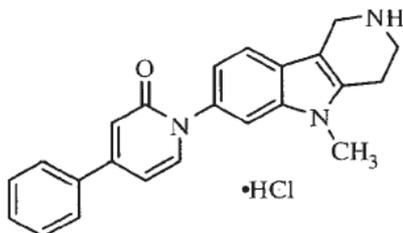
Masa exacta: 527,13

Peso molecular: 527,51

20

- A una solución de 7-(4-(benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (0.98 g, 2.0 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (30 mL) se agregó Pd/C al 5% (0.3 g) y formiato de amonio (0.32 g, 5.1 mmol) bajo una atmósfera de argón. La reacción se agitó a 90 °C hasta que terminó. La mezcla de reacción fue enfriada y filtrada a través de una capa de celite. El solvente fue removido bajo presión reducida para dar *tert*-butilo 7-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato, el cual fue usado directamente en la siguiente etapa. A una solución de 7-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (800 mg, 2.02 mmol) en THF (10 mL) se agregó LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.0 M en THF, 2.6 mL, 2.6 mmol) seguido por PhN(Tf)<sub>2</sub> (0.94 g, 2.6 mmol) bajo una atmósfera de argón. La reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que terminó. El solvente fue removido bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos/EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del título (0.42g, 40% de rendimiento) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57-7.53 (m, 2H), 7.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); ESI MS m/z 528 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O

Masa exacta: 391,15

Peso molecular: 391,89

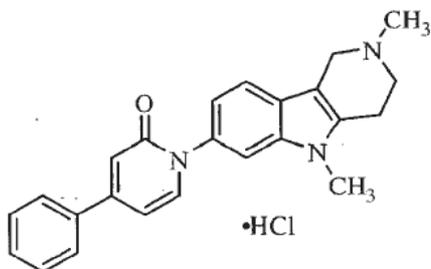
5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 (etapa b), pero sustituyendo ácido fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico y eliminando la etapa de metilación, el compuesto del título (37 mg, 46%) fue obtenido en forma de un sólido amarillo: mp 275 - 280 °C (se descompone); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.26 (s, 2H), 7.79 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 356 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) >99 % (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.3 min.

10

Ejemplo 98

Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O

Masa exacta: 405,16

Peso molecular: 405,92

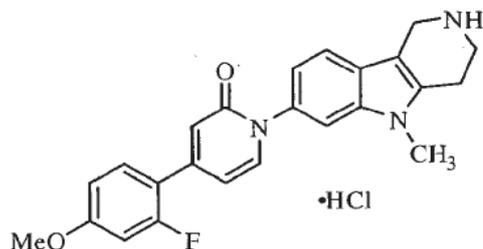
15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 (etapa b), pero sustituyendo ácido fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico, el compuesto del título (56 mg, 83%) fue obtenido en forma de un sólido blancuzco: mp 290-295 °C (se descompone); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.46 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 370 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 98% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.5 min.

20

Ejemplo 99

Preparación de 4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{23}ClFN_3O_2$

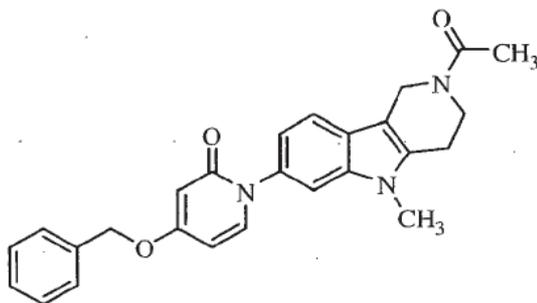
Masa exacta: 439,15

Peso molecular: 439,91

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 (etapa b), pero sustituyendo ácido 2-fluoro-4-metoxifenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico y eliminando la etapa de metilación, el compuesto del título (34 mg, 19%) fue obtenido en forma de un polvo verde: mp 270-274 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.14 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 13.0, 2.5$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  404  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) >99 % (AUC),  $t_R = 12.3$  min

#### Ejemplo 100

Preparación de 1-(2-Acetil-5-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química:  $C_{26}H_{25}N_3O_3$

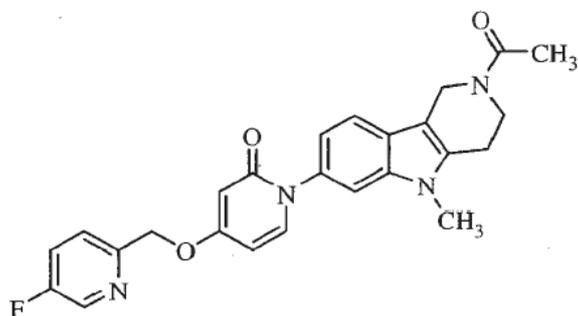
Masa exacta: 427,19

Peso molecular: 427,50

- 15 A una solución de 4-(benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (0.2 g, 0.5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (6 mL) se agregó trietilamina (0.20 mL, 1.4 mmol) seguido por acetilo cloruro (50 mL, 0.71 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que terminó. Después de que el solvente fue removido bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 5 %  $CH_3OH$  en  $CH_2Cl_2$ ) para dar el compuesto del título (72.2 mg, 36%) en forma de un sólido amarillo y como una mezcla de rotámeros: mp 225-230 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.53-7.36 (m, 6H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.09 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.07-6.04 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.03 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.84 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.90 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.84 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.24, 2.22 (2 x s, 3H); ESI MS  $m/z$  428  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) 95.7 % (AUC),  $t_R = 16.8$  min.

#### 25 Ejemplo 101

Preparación de 1-(2-Acetil-5-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2(1H)-ona

Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 446,18

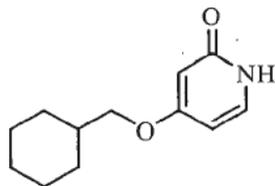
Peso molecular: 446,47

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 100, pero sustituyendo 4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-piridin-2(1H)-ona por 4-(benciloxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona, el compuesto del título (71 mg, 61%) fue obtenido en forma de un sólido amarillo y como una mezcla de rotámeros: mp 220-224 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 20, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.15-6.08 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.83, 4.70 (2 x s, 2H), 4.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.65, 3.64 (2 x s, 3H), 2.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.23, 2.25 (2 x s, 3H); ESI MS m/z 447 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 96.4 % (AUC), t<sub>R</sub> = 14.5 min.

## Ejemplo 102

Preparación de 4-(Ciclohexilmetoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

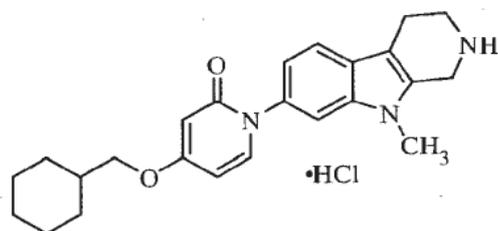
a) 4-(Ciclohexilmetoxi)piridin-2(1H)-ona

Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Masa exacta: 207,1259

Peso molecular: 207,2689

- 15
- 20 A una solución de ciclohexilmetanol (1.1 mL, 9.3 mmol) en DMF (8 mL) se agregó NaH (60% en dispersión en aceite mineral, 0.37 g, 9.3 mmol) en una porción. Después de que las burbujas desaparecieron, se agregó 4-cloropiridina N-óxido (1.0 g, 7.7 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo Ar hasta que terminó. La reacción fue detenida con agua y la mezcla acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con H<sub>2</sub>O y LiCl acuoso al 5% y se sometió a secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtración y concentración, el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 10% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo fue suspendido en Ac<sub>2</sub>O (5 mL) y calentado a 140 °C durante 4 h. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O (10 mL, 1:1) y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 10% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (0.92 g, 58%) en forma de un sólido de color marrón: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.03 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.30-1.01 (m, 5H).
- 25



Fórmula química:  $C_{24}H_{30}ClN_3O_2$

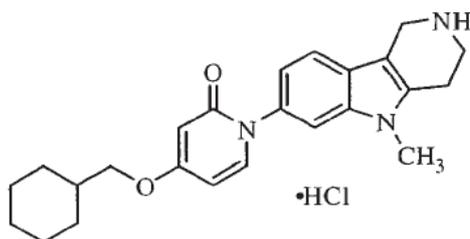
Masa exacta: 427,20

Peso molecular: 427,97

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 (etapas c y d), pero sustituyendo 4-(ciclohexilmetoxi)piridin-2(1H)-ona for 4-benciloxipiridona, el compuesto del título (56 mg, 81 %) fue obtenido en forma de un sólido amarillo: mp 256-260 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.67-7.65 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.92 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.15 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.92-1.74 (m, 6H), 1.39-1.19 (m, 5H); ESI MS  $m/z$  392  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) 97.8 % (AUC),  $t_R = 14.4$  min.

#### 10 Ejemplo 103

Preparación de 4-(Ciclohexilmetoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{30}ClN_3O_2$

Masa exacta: 427,20

Peso molecular: 427,97

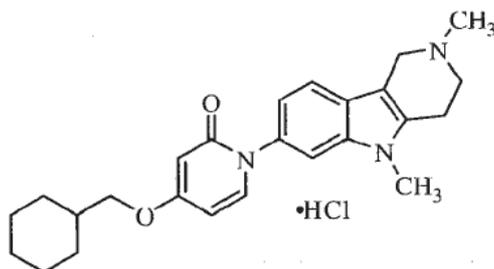
#### 15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 102, pero sustituyendo 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo por 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo, el compuesto del título (197 mg, 100 %) fue obtenido en forma de un sólido verde pálido: mp 245-250 °C (se descompone);  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.21 (s, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J = 7.5, 2.5$  Hz, 1H), 5.85 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.82 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.09 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 1.80-1.65 (m, 6H), 1.30-1.01 (m, 5H); ESI MS  $m/z$  392  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) >99 % (AUC),  $t_R = 14.3$  min.

#### 20

#### Ejemplo 104

Preparación de 4-(Ciclohexilmetoxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química:  $C_{25}H_{32}ClN_3O_2$ 

Masa exacta: 441,22

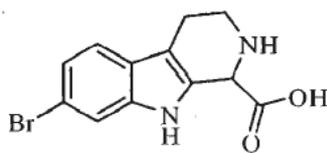
Peso molecular: 441,99

- 5 A una solución de 4-(ciclohexilmetoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato (110 mg, 0.26 mmol) en  $CH_3OH$  (5 mL) se agregó trietilamina (90 mL, 2.5 mmol), formaldehído (30 mL, 0.39 mmol) y  $NaBH(OAc)_3$  (110 mg, 0.52 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que terminó. El solvente fue removido bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en  $CH_2Cl_2$ . La solución orgánica fue lavada con  $H_2O$  y  $LiCl$  acuoso al 5% y se sometió a secado con  $Na_2SO_4$ . Después de filtración y concentración, el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 10%  $CH_3OH$  en  $CH_2Cl_2$ ) para dar 4-(ciclohexilmetoxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona en forma de un sólido blanco (73 mg, 69%). La base libre fue convertida en la sal de HCl para dar el compuesto del título (84 mg, 100%) en forma de un polvo blanco: mp 270-272 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.53 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J = 7.5, 2.5$  Hz, 1H), 5.85 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J = 14, 7.5$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.18 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.98 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 1.80-1.65 (m, 6H), 1.30-1.01 (m, 5H); ESI MS  $m/z$  406  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) >99% (AUC),  $t_R = 14.4$  min.

## Ejemplo 105

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(1-(hidroximetil)-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

- 20 a) Ácido 7-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-carboxílico

Fórmula química:  $C_{12}H_{11}BrN_2O_2$ 

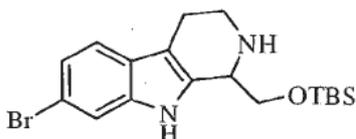
Masa exacta: 294,00

Peso molecular: 295,13

- 25 Ácido glioxílico monohidrato (3.69 g, 40.1 mmol) fue agregado a una solución de una mezcla 2:1 de 2-(6-bromo-1H-indol-3-il)etanamina y 2-(4-bromo-1H-indol-3-il)etanamina (7.38 g, 30.9 mmol) en HCl 0.4 N (50 mL), y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 30 minutos. La solución fue ajustada a pH 3.5 con solución de NaOH 6 N, y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 22 horas. La suspensión fue ajustada a pH 5 con solución de NaOH 6 N, y la suspensión resultante fue filtrada. El sólido filtrado fue secado bajo presión reducida para producir 3.85 g (42%) de una mezcla 2:1 del compuesto del título y un regioisómero no deseado en forma de un sólido de color bronce:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.90 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.50-2.70 (m, 4H).

Regioisómero no deseado:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.09 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.91 (superposición dd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.50-2.70 (m, 4H).

b) 7-Bromo-1-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol



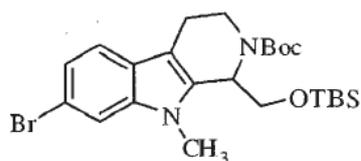
Fórmula química:  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{OSi}$

Masa exacta: 394,11

Peso molecular: 395,41

Una solución 1.0 M de  $\text{LiAlH}_4$  en THF (26 mL, 26.1 mmol) fue agregada a una solución de una mezcla 2:1 de ácido 7-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-carboxílico y el regioisómero indeseado (3.85 g, 13.1 mmol) en THF (50 mL) bajo  $\text{N}_2$ , y la solución resultante fue calentada a reflujo durante 1 horas. La solución fue enfriada a 0 °C y se agregaron cuidadosamente en sucesión  $\text{H}_2\text{O}$ , NaOH 6 N en  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . La suspensión resultante fue filtrada a través de celita. El filtrado fue secado con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ), 100:0 a 0: 100) produjo 2.48 g de una espuma color bronce. Se agregó  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.2 mL, 44.3 mmol) a una suspensión de TBSCl (6.68 g, 44.3 mmol) y la espuma bronce anterior en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) bajo  $\text{N}_2$ , y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante la noche. Se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  a la suspensión, y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ), 100:0 a 75:25) produjo el compuesto del título (1.186 g, 32%) en forma de un aceite claro:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.92 (dd,  $J = 9.2, 5.0$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 3.32 (ddd,  $J = 12.6, 4.2, 4.2$  Hz, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

c) 7-bromo-1-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



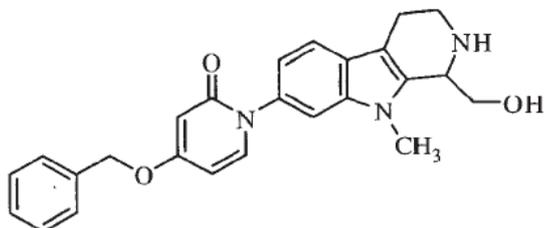
Fórmula química:  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Si}$

Masa exacta: 508,18

Peso molecular: 509,55

Se agregó  $\text{Boc}_2\text{O}$  (752 mg, 3.45 mmol) a una suspensión de 7-Bromo-1-((*tert*-butildimetil-sililoxi)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (1.239 g, 3.14 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (476 mg, 3.45 mmol) en una mezcla 1:1 de  $\text{H}_2\text{O}/i\text{-PrOH}$  (80 mL), y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 2 horas. La suspensión fue filtrada, y el sólido fue concentrado bajo presión reducida. Se agregó MeI (0.19 mL, 3.1 mmol) a una suspensión del sólido anterior y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.34 g, 4.12 mmol) en DMSO (20 mL) bajo  $\text{N}_2$ , y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 4 horas. Se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  a la suspensión, y la suspensión resultante fue filtrada. El sólido fue secado bajo presión reducida para producir el compuesto del título (728 mg, 46%) en forma de un sólido blanco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (br s, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 5.49-5.43 (m, 0.6H), 5.37-5.32 (m, 0.4H), 4.56-4.48 (m, 0.4H), 4.35-4.24 (m, 0.6H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 0.6H), 3.30-3.21 (m, 0.4H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.90-0.82 (m, 9H), 0.14-0.02 (m, 6H).

d) 4-(Benciloxi)-1-(1-(hidroximetil)-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

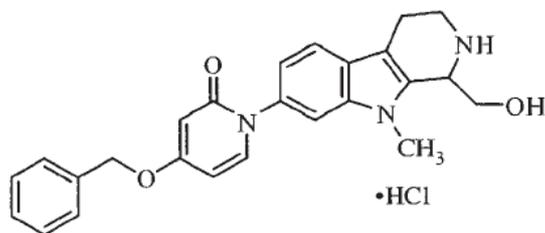
Masa exacta: 415,19

Peso molecular: 415,48

5

Una suspensión de 7-bromo-1-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de *tert*-butilo (727 mg, 1.47 mmol), 4-(bencil-oxi)piridin-2(1H)-ona (591 mg, 2.94 mmol), CuI (110 mg, 0.576 mmol), 8-hidroxiquinolina (84 mg, 0.58 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (720 mg, 2.21 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 minutos. La suspensión fue puesta bajo argón y calentada a 135 °C con agitación durante 14 horas. La suspensión fue enfriada, se agregó MeOH/NH<sub>4</sub>OH 1:1 (40 mL) y la suspensión resultante fue agitada durante 30 minutos. Se agregó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrados bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 Et<sub>2</sub>O/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) 100:0 a 0:100) produjo la amina en forma de un sólido amarillo amorfo. Se agregó una solución 1.0 M de TBAF en THF (0.57 mL, 0.57 mmol) a una solución del semisólido anterior en THF (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 1.5 horas. Se agregaron H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la solución y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 Et<sub>2</sub>O/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) 100:0 a 0:100) produjo un sólido amarillo amorfo. Se agregó TFA (2 mL) a una solución del sólido amorfo anterior en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 1 hora. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue diluido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y neutralizado con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) 100:0 a 0: 100) produjo el compuesto del título (56 mg, 9%) en forma de un aceite viscoso: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 5H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.14 (dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 4H), 3.23 (ddd, *J* = 14.0, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H); ESI MS *m/z* 416 [M + H]<sup>+</sup>.

e) 4-(Benciloxi)-1-(1-(hidroximetil)-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 451,17

Peso molecular: 451,95

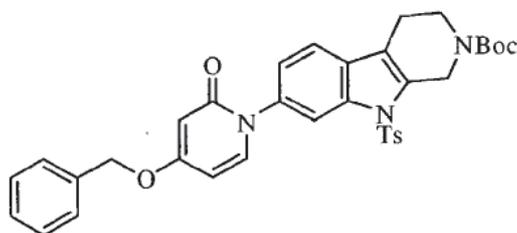
30

A 1.0 M solution of HCl en Et<sub>2</sub>O (0.13 mL, 0.13 mmol) se agregó a una solución de 4-(benciloxi)-1-(1-(hidroximetil)-9-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (55 mg, 0.13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub> y se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. La solución fue concentrada para producir el compuesto del título (32 mg, 54%) en forma de un polvo blancuzco: mp 168-170 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.48 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.56 (superposición dd, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 2H); ESI MS *m/z* 416 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 106

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

- 10 a) 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*-il)-9-tosil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo

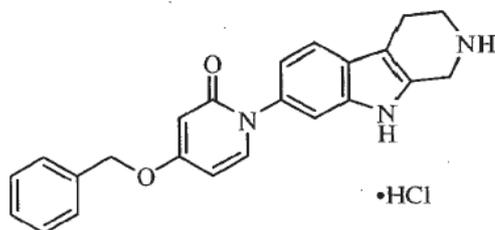
Fórmula química: C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

Masa exacta: 625,22

Peso molecular: 625,73

- 15 Una suspensión de 4-(benciloxi)piridin-2(1*H*)-ona (426 mg, 2.12 mmol), 7-bromo-9-tosil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (1.28 g, 2.54 mmol), CuI (484 mg, 2.54 mmol), 8-hidroxiquinolina (369 mg, 2.54 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (760 mg, 2.33 mmol) en DMSO (10 mL) fue dsgasificada bajo presión reducida durante 45 minutos. La suspensión fue puesta bajo Ar y calentada a 135 °C con agitación durante 1.5 horas. La suspensión fue enfriada, se agregó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1) 4:1 (50 mL) y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 10 minutos. La suspensión fue pasada a través de una capa de sílica gel y el filtrado fue lavado con salmuera. La solución fue secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada bajo presión reducida para producir un sólido amorfo. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (715 mg, 54%) en forma de un sólido blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (br s, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 6H), 7.33-7.23 (m, 4H), 6.12-5.97 (m, 2H) 5.07 (s, 2H), 4.90 (br s, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

- 25 b) 4-(Benciloxi)-1-(2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

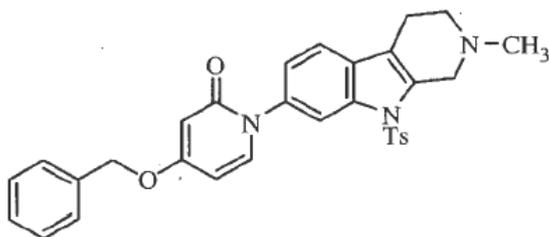
Fórmula química: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 407,14

Peso molecular: 407,89

Se agregó TFA (2 mL) a una solución de 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-tosil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (678 mg, 1.09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 1 hora. Se agregaron solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc, y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución orgánica fue concentrada bajo presión reducida para producir 510 mg del sólido blancuzco. Se agregó NaOH (469 mg, 11.7 mmol) a una solución del sólido blancuzco (123 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10 mL) que había sido desgasificada con N<sub>2</sub>. La solución resultante fue calentada a 40 °C con agitación durante 5 horas bajo N<sub>2</sub>. Se dejó enfriar la solución, se agregaron solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada bajo presión reducida para producir un sólido blancuzco. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) 100:0 a 0: 100) produjo un sólido blanco. HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O (0.28 ml, 0.28 mmol) se agregó a una solución del sólido blanco en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La suspensión resultante fue filtrada. El sólido fue lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y secado bajo presión reducida para producir el compuesto del título (26 mg, 24%) en forma de un sólido blanco: mp 246-248 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.22 (s, 1H), 9.29 (br s, 2H), 7.54 (dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H) 3.00-2.92 (m, 2H); ESI MS *m/z* 372 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 107

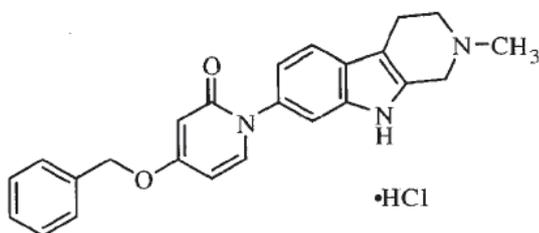
Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidratoa) 4-(Benciloxi)-1-(2-metil-9-tosil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-onaFórmula química: C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

Masa exacta: 539,19

Peso molecular: 539,64

Se agregó TFA (2 mL) se agregó a una solución de 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-tosil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (678 mg, 1.09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub> y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. Se agregaron solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc a la solución y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución orgánica fue concentrada bajo presión reducida para producir 510 mg de un sólido blancuzco. Formaldehído (37% en H<sub>2</sub>O, 0.04 mL, 0.49 mmol) se agregó a una solución del sólido blancuzco (170 mg) en 1:1 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 45 min. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (137 mg, 0.648 mmol) se agregó a la solución y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La suspensión fue concentrada bajo presión reducida y el residuo resultante fue diluido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida para producir el compuesto del título (174 mg, 89%) en forma de un aceite viscoso: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.35 (m, 6H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.12-6.05 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.92 (br s, 2H), 2.79-2.70 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

b) 4-(Benciloxi)-1-(2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 421,16

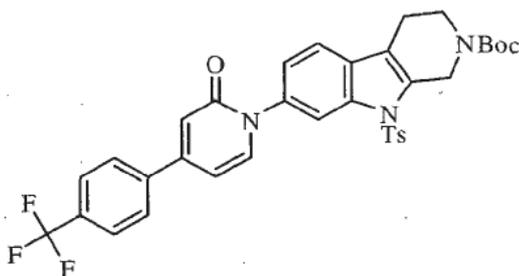
Peso molecular: 421,92

- 5 Se agregó NaOH (644 mg, 16.1 mmol) a una solución de 4-(benzoyloxi)-1-(2-metil-9-tosil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (174 mg, 0.322 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10 mL) que había sido desgasificada con N<sub>2</sub>. La solución resultante fue calentada a reflujo con agitación durante 2 horas bajo N<sub>2</sub>. La solución se dejó enfriar, se agregaron solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada bajo presión reducida para producir un sólido blanco. Se agregó HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O (0.38 ml, 0.38 mmol) a una solución del sólido blanco en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1 (10 mL) bajo N<sub>2</sub> y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 30 minutos. La solución fue concentrada y el residuo fue diluido con una cantidad pequeña de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN. La solución resultante fue filtrada y el sólido fue secado bajo presión reducida para producir el compuesto del título (46 mg, 34%) en forma de un sólido blanco: mp 168-170 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.30 (s, 1H), 10.50-10.41 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.96 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.60 (br d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 5H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 108

Preparación de 1-(2,3,4,9-Tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 7-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-9-tosil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



20

Fórmula química: C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

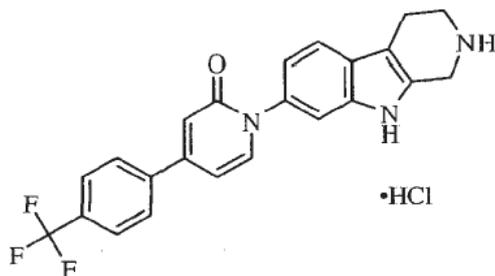
Masa exacta: 663,20

Peso molecular: 663,71

- 25 Una suspensión de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (121 mg, 0.504 mmol), 7-bromo-9-tosil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (305 mg, 0.605 mmol), CuI (115 mg, 0.605 mmol), 8-hidroxiquinolina (88 mg, 0.605 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (181 mg, 0.605 mmol) en DMSO (5 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 minutos. La suspensión fue puesta bajo Ar y calentada a 135 °C con agitación durante 2.5 horas. La suspensión fue enfriada, se agregó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(9:1 MeOH/NH<sub>4</sub>OH) 4:1 (25 mL) y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 10 minutos. La suspensión fue pasada a través de una capa de sílica gel y el filtrado fue lavado con salmuera. La solución fue

5 secada con con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida para producir un sólido amorfo. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ) 100:0 a 0: 100) dio el compuesto del título (170 mg, 51%) en forma de una espuma color rosa:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (br s, 1H), 7.83-7.74 (m, 6H), 7.53 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 6.93 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 4.91 (br s, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

b) 1-(2,3,4,9-Tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$

Masa exacta: 445,12

Peso molecular: 445,86

10

Se agregó TFA (1 mL) a una solución de 7-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-9-tosil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (170 mg, 0.256 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) bajo  $\text{N}_2$ , y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 30 minutos. Se agregaron a la solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue sacada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrada bajo presión reducida para producir 145 mg de un sólido rosa. Se agregó NaOH (227 mg, 5.67 mmol) a una solución del sólido rosa (64 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10 mL) que había sido desgasificado con  $\text{N}_2$ . La solución resultante fue calentada a reflujo con agitación durante 7 horas bajo  $\text{N}_2$ . Se dejó enfriar la solución, se agregaron solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrada bajo presión reducida para producir un polvo amarillo. Cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me-OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ) 100:0 a 0:100) produjo un sólido amarillo. Se agregaron HCl 1 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.07ml, 0.06 mmol) a una solución del sólido amarillo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1 (10 mL) bajo  $\text{N}_2$  y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 30 minutos. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (27 mg, 54%) en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.28 (s, 1H), 9.21 (br s, 2H), 8.01 (d  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 7.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 2.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  410  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

15

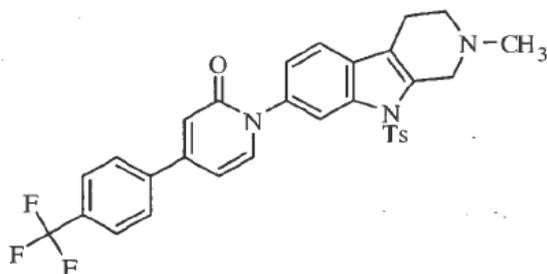
20

25

Ejemplo 109

Preparación de 1-(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 1-(2-Metil-9-tosil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

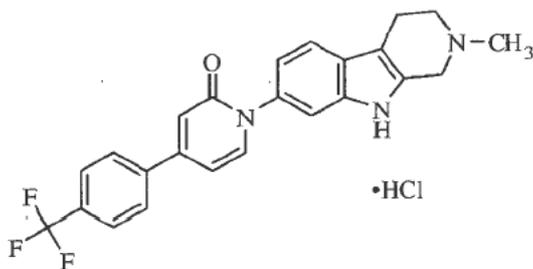
Fórmula química:  $C_{31}H_{26}F_3N_3O_3S$ 

Masa exacta: 577,16

Peso molecular: 577,62

- 5 Se agregó TFA (1 mL) a una solución de 7-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-9-tosil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (170 mg, 0.256 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 mL) bajo  $N_2$ , y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 30 minutos. Se agregaron solución saturada de  $NaHCO_3$  y  $CH_2Cl_2$ , y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada sobre  $Na_2SO_4$  y concentrada bajo presión reducida para producir 145 mg de un sólido rosa. Se agregó formaldehído (37% en  $H_2O$ , 0.02 mL, 0.2 mmol) a una solución del sólido rosa (80 mg) en  $MeOH/CH_2Cl_2$  1:1 (4 mL) y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 45 minutos. Se agregó  $NaBH(OAc)_3$  (60 mg, 0.28 mmol) a la solución y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 30 minutos. La suspensión fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con  $CH_2Cl_2$  y solución saturada de  $NaHCO_3$ . Las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida para producir el compuesto del título (61 mg, 74%) en forma de una espuma color rosa:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 6H), 7.53 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

b) 1-(2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química:  $C_{24}H_{21}ClF_3N_3O$ 

Masa exacta: 459,13

Peso molecular: 459,89

20

25

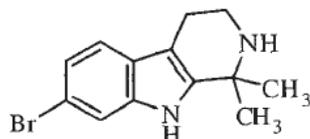
Se agregó  $NaOH$  (211 mg, 5.28 mmol) se agregó a una solución de 1-(2-metil-9-tosil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (61 mg, 0.11 mmol) en  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10 mL) que había sido desgasificado con  $N_2$ . La solución resultante fue calentada a reflujo con agitación durante 7 h bajo  $N_2$ . La solución se dejó enfriar, se agregaron solución saturada de  $NH_4Cl$  y  $CH_2Cl_2$  y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de  $NaHCO_3$ , con secado con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida para producir un sólido amarillo. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ ) 100:0 a 0: 100) produjo un sólido amarillo.  $HCl$  1 M en  $Et_2O$  (0.06 ml, 0.06 mmol) se agregó a una solución del sólido amarillo en 9:1  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10 mL) bajo  $N_2$  y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue

concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (28 mg, 58%) en forma de un sólido amarillo: mp 200-204 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.36 (s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 5H); ESI MS *m/z* 424 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 110

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(1,1,9-trimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 7-Bromo-1,1-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol



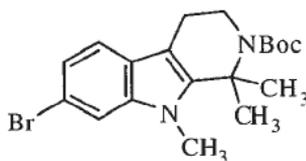
Fórmula química: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>

Masa exacta: 278,04

Peso molecular: 279,18

Se agregó HCl concentrado (10 mL) a una suspensión de una mezcla 2:1 de 2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina y 2-(4-bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina (9.90 g, 41.4 mmol) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 g) en acetona/*n*-butanol 1:1 (100 mL). La suspensión resultante fue calentada a 60 °C con agitación durante 4 días. La suspensión fue enfriada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con EtOAc, y se filtró la suspensión. El filtrado fue lavado con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, con secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (1.68 g, 15%) en forma de una espuma roja: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (br s, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H).

b) 7-bromo-1,1,9-trimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

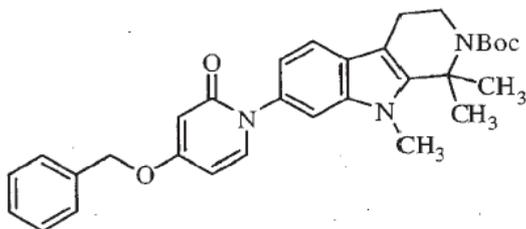
Masa exacta: 392,11

Peso molecular: 393,32

Se agregó Boc<sub>2</sub>O (7.88 g, 36.1 mmol) a una suspensión de 7-bromo-1,1-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (1.68 g, 6.02 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.66 g, 12.0 mmol) en H<sub>2</sub>O/*i*-PrOH 1:1 (80 mL), y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 2 horas. La suspensión fue filtrada. El sólido fue lavado con H<sub>2</sub>O y secado bajo presión reducida para producir 1.285 g de un sólido blanco. NaH (dispersión en aceite al 60%, 152 mg, 3.80 mmol) se agregó a una solución del sólido blanco (720 mg) en DMF (10 mL) bajo N<sub>2</sub> y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. Mel (0.18 mL, 2.9 mmol) se agregó a la suspensión, y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La suspensión fue enfriada a 0 °C, y se agregó lentamente H<sub>2</sub>O. Se agregaron hexanos y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, hexanos/(EtOAc/hexanos 1:1) 100:0 a 60:40) produjo el compuesto del título (471 mg, 36%) en forma de un sólido

blanco:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 5H), 2.73 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.53 (s, 9H).

c) 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-1,1,9-trimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$

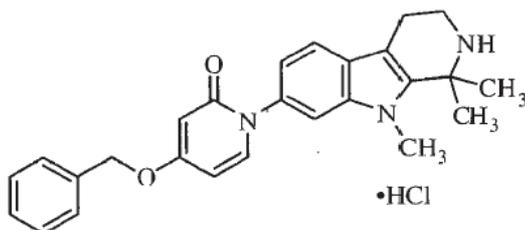
Masa exacta: 513,26

Peso molecular: 513,63

5

Una suspensión de 4-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona (107 mg, 0.532 mmol), 7-bromo-1,1,9-trimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (251 mg, 0.639 mmol), CuI (122 mg, 0.639 mmol), 8-hidroxiquinolina (93 mg, 0.639 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (190 mg, 0.585 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 minutos. La suspensión fue puesta bajo Ar y calentada a 135 °C con agitación durante la noche. La suspensión fue enfriada, se agregó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  40:9:1 y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 30 minutos. La suspensión fue pasada a través de una capa de sílica gel y el filtrado fue lavado con salmuera. La solución fue secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrada bajo presión reducida para producir un sólido amorfo. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ) 100:0 a 1:1) produjo el compuesto del título (74 mg, 27%) en forma de un polvo blanco:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.12 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J = 7.5, 2.6$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 2.77 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.54 (s, 9H).

d) 4-(Benciloxi)-1-(1,1,9-trimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$

Masa exacta: 449,19

Peso molecular: 449,97

20

Se agregó TFA (1 mL) a una solución de 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-1,1,9-trimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (72 mg, 0.14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) bajo  $\text{N}_2$ , y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 30 minutos. Se agregaron solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a la solución y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. Purificación por HPLC semipreparativa (Fenomenex Luna C18 (2), 250.0 x 21.20 mm, 10 micrón,  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.05% TFA y  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0.05% TFA) produjo 14 mg de cristales claros. HCl 1 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.04 mL, 0.04 mmol) se agregó a una solución de los cristales claros en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) bajo  $\text{N}_2$  y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (15 mg, 24%) en forma de un polvo blancuzco: mp 296-298;  $^1\text{H}$

30

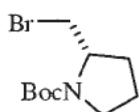
RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.59 (s, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.10 (dd,  $J = 7.5, 2.8$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 2.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.81 (s, 6H); ESI MS  $m/z$  414 [M + H] $^+$ .

Ejemplo 111

- 5 Preparación de (S)-4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2-(pirrolidin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

a) (S)-2-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Número de Registro Beilstein 6325435



Fórmula química:  $C_{10}H_{18}BrNO_2$

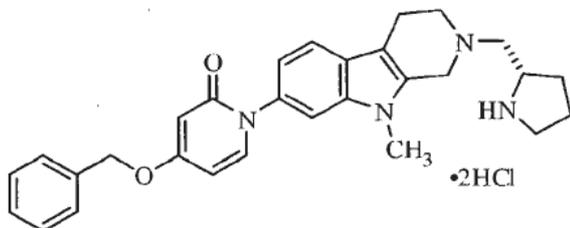
Masa exacta: 263,05

Peso molecular: 264,16

10

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento de Kawara et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 8805 - 8808.

b) (S)-4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2-(pirrolidin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{29}H_{34}Cl_2N_4O_2$

Masa exacta: 540,21

Peso molecular: 541,51

15

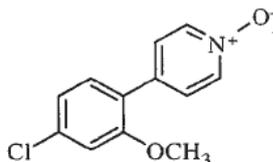
- 20 Una suspensión de 4-(benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (250 mg, 0.646 mmol), (S)-2-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (342 mg, 1.29 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (841 mg, 2.58 mmol) en DMSO (10 mL) bajo  $N_2$  fue agitada a 25 °C durante 16 h. la suspensión fue calentada a °C durante 1 día. La suspensión fue enfriada, y se agregó  $H_2O$ . La suspensión fue filtrada. El sólido fue lavado con  $H_2O$  y secado bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, hexanos/(9:0.9:0.1  $Et_2O/MeOH/NH_4OH$ ), 100:0 a 0:100) produjo 18 mg de un sólido amarillo. Se agregó TFA (1 mL) a una solución de sólido amarillo en  $CH_2Cl_2$  (5 mL) bajo  $N_2$  y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 3.5 horas. Se agregaron solución saturada de  $NaHCO_3$  y  $CH_2Cl_2$  y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel,( $EtOAc/hexanos$  1:1)/(9:0.9:0.1  $Et_2O/MeOH/NH_4OH$ ), 100:0 a 0: 100) produjo 10 mg de un sólido amarillo. HCl 1 M en  $Et_2O$  (0.04 ml, 0.04 mmol) se agregó a una solución del sólido amarillo en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$ , y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (10 mg, 3%) en forma de un polvo blancuzco: mp 160-162 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.25 (br s, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.54-7.40 (m, 6H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.11 (dd,  $J = 7.5, 2.5$  Hz, 1H), 5.97
- 25
- 30

(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98-3.45 (m, 11H), 3.39 (s, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 1H); ESI MS  $m/z$  469  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 112

Preparación de 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

## 5 a) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)piridina 1-óxido



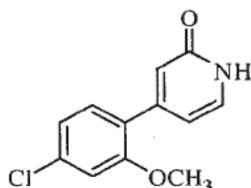
Fórmula química:  $C_{12}H_{10}ClNO_2$

Masa exacta: 235,04

Peso molecular: 235,67

- 10 4-Cloropiridina-*N*-óxido (500 mg, 3.85 mmol), ácido 2-metoxi-4-clorofenilborónico (862 mg, 4.63 mmol) y  $K_2CO_3$  (1.59 g, 11.55 mmol) fueron suspendidos en DMSO (5 mL) y se agregó  $PdCl_2(dppf)$  (314 mg, 0.385 mmol). La mezcla de reacción fue colocada bajo vacío durante 20 minutos y purgada con  $N_2$ . Este proceso fue repetido y la mezcla de reacción fue calentada a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 25 °C y sometida a partición entre cloruro de metileno y cloruro de litio al 5%. La fase acuosa fue removida, y la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre  $Na_2SO_4$ , filtrada y concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (Columna ISCO 40 g, cloruro de metileno/MeOH 100:0 a 90: 10) proveyó el compuesto del título (673 mg, 74%) en forma de un sólido color bronce:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.21 (dd,  $J = 5.4, 1.8$  Hz, 2H), 7.47 (dd,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  235  $[M + H]^+$ .

## b) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona



- 20 Fórmula química:  $C_{12}H_{10}ClNO_2$

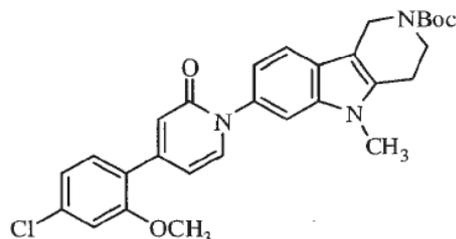
Masa exacta: 235,04

Peso molecular: 235,67

- 25 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)piridina 1-óxido (673 mg, 2.86 mmol) y anhídrido acético (10 mL) fueron calentados a reflujo durante 3 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y se agregó una solución 1:1 de  $H_2O/MeOH$  (20 mL). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 1 hora, enfriada a 25 °C y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en 2-propanol (3 mL) caliente, triturada con  $Et_2O$ , sometida a sonicación durante 30 minutos y luego colocada en el congelador. El sólido fue filtrado proveyendo el compuesto del título (550 mg, 91%) en forma de un sólido color bronce:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.54 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.82 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  235  $[M + H]^+$ .

30

## c) 7-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



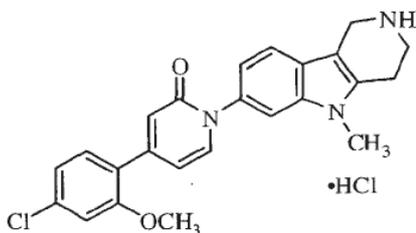
Fórmula química:  $C_{29}H_{30}ClN_3O_4$

Masa exacta: 519,19

Peso molecular: 520,02

- 5 Una suspensión de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (126 mg, 0.534 mmol), 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (234 mg, 0.641 mmol), CuI (122 mg, 0.641 mmol), 8-hidroxiquinolina (93 mg, 0.64 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (191 mg, 0.587 mmol) en DMSO (5 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 minutos. La suspensión fue puesta bajo Ar y calentada a 135 °C con agitación durante la noche. La suspensión fue enfriada, se agregó  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  40:9:1, y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 10 minutos. La suspensión fue pasada a través de una capa de sílica gel, y el filtrado fue lavado con salmuera. La solución fue secada con  $Na_2SO_4$  y Concentrate bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ ) 100:0 a 0:100) dio el compuesto del título (123 mg, 44%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.99 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.87-2.79 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

d) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_2$

Masa exacta: 455,12

Peso molecular: 456,36

20

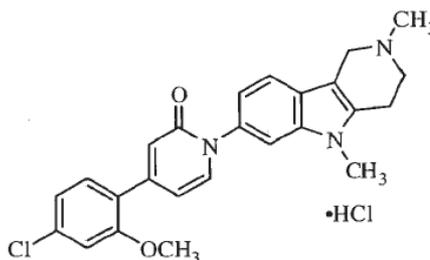
Se agregó TFA (2 mL) a una solución de 7-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (124 mg, 0.238 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$ , y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 1 hora. Se agregaron solución saturada de  $NaHCO_3$  y  $CH_2Cl_2$  a la solución, y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ ) 100:0 a 0:100) produjo 70 mg de un sólido blancuzco. HCl 1 M en  $Et_2O$  (0.03 ml, 0.03 mmol) se agregó a una solución del sólido blancuzco (10 mg) en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$  y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (9 mg, 26%) en forma de un polvo blancuzco: mp 290-292 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.17 (br s, 2H), 7.65 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 7.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.10 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); ESI MS  $m/z$  420  $[M + H]^+$ .

30

## Ejemplo 113

Preparación de 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_2$

Masa exacta: 469,13

Peso molecular: 470,39

5

Se agregó TFA (2 mL) a una solución de 7-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (124 mg, 0.238 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$ , y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 1 hora. Se agregaron solución saturada de  $NaHCO_3$  y  $CH_2Cl_2$  a la solución, y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1  $CH_2Cl_2$ /MeOH/ $NH_4OH$ ), 100:0 a 0:100) produjo 70 mg de un sólido blancuzco. Se agregó formaldehído (37% en  $H_2O$ , 0.02 mL, 0.2 mmol) a una solución del sólido blancuzco (43 mg) en MeOH/ $CH_2Cl_2$  1:1 (5 mL) y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 45 minutos. Se agregó  $NaBH(OAc)_3$  (43 mg, 0.20 mmol) a la solución, y la suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 30 minutos. La suspensión fue concentrada bajo presión reducida y el residuo resultante fue diluido con  $CH_2Cl_2$  y solución de  $NaHCO_3$  saturada. Las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. Purificación por HPLC semipreparativa (Fenomenex Luna C18 (2), 250.0 x 21.20 mm, 10 micrón,  $H_2O$  con 0.05% TFA y  $CH_3CN$  con 0.05% TFA) produjo 13 mg de un sólido blancuzco. HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O (0.03 ml, 0.03 mmol) se agregó a una solución del sólido blancuzco en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$  y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (14 mg, 17%) as an offwhite powder: mp 270-272 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.15 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.01 (s, 3H); ESI MS *m/z* 434 [M + H]<sup>+</sup>.

15

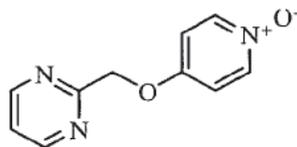
20

25

## Ejemplo 114

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(pirimidin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

a) 4-(Pirimidin-2-ilmetoxi)piridina 1-óxido



Fórmula química:  $C_{10}H_9N_3O_2$

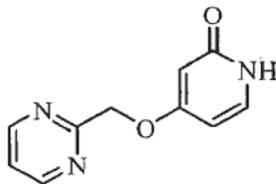
Masa exacta: 203,07

Peso molecular: 203,20

30

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 137 (etapa a), pero sustituyendo pirimidin-2-ilmetanol (3.0 g, 27 mmol) por imidazo[1,2-a]piridina-2-ilmetanol, el compuesto del título (0.95 g, 17%) fue preparado en forma de un aceite de color naranja:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.81 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 8.23-8.21 (m, 2H), 7.45 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 5.46 (s, 2H).

b) 4-(Pirimidin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$

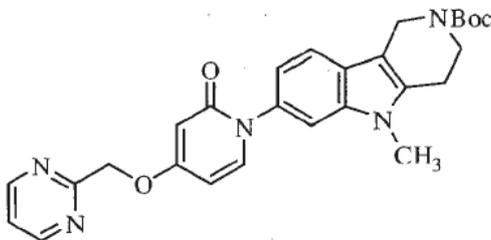
Masa exacta: 203,07

Peso molecular: 203,20

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 137 (etapa b), pero sustituyendo 4-(pirimidin-2-ilmetoxi)piridina 1-óxido (0.95 g, 4.6 mmol) por 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)piridina 1-óxido, el compuesto del título (0.55 g, 58%) fue preparado en forma de un sólido marrón oscuro:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.09 (br s, 1H), 8.84 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 5.92 (dd,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 1H), 5.66 (d,  $J = 8.0, 2.5$  Hz, 1H), 5.23 (s, 2H).

15 c) 5-metil-7-(2-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetoxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$

Masa exacta: 487,22

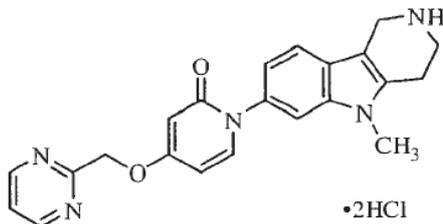
Peso molecular: 487,55

20 Una suspensión de 4-(pirimidin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona (242 mg, 1.19 mmol), 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (522 mg, 1.43 mmol),  $\text{CuI}$  (272 mg, 1.43 mmol), 8-hidroxiquinolina (35 mg, 0.24 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (426 mg, 1.31 mmol) en  $\text{DMSO}$  (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 min. La suspensión fue puesta bajo  $\text{Ar}$  y calentada a  $135^\circ\text{C}$  con agitación durante la noche. La suspensión fue enfriada, se agregó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  40:9:1 (50 mL), y la suspensión resultante se sometió a agitación a  $25^\circ\text{C}$  durante 1 h. La suspensión fue enfriada el filtrado fue lavado con salmuera. La solución fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, ( $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$  1:1)/(4:0.9:0.1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ), 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (256 mg, 44%) en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.01 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 7.5, 2.8$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.64 (br s, 2H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

25

30

d) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(pirimidin-2-ilmetoxi)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_2$

Masa exacta: 459,12

Peso molecular: 460,36

5

TFA (2 mL) se agregó a una solución de 5-metil-7-(2-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetoxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (256 mg, 0.525 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$ , y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. Se agregaron solución saturada de  $NaHCO_3$  y  $CH_2Cl_2$  a la solución y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(4:0.9:0.1  $CH_2Cl_2$ /MeOH/ $NH_4OH$ ), 100:0 a 0:100) produjo 35 mg de una espuma amarilla. HCl 1 M en  $Et_2O$  (0.08 ml, 0.08 mmol) se agregó a una solución de la espuma amarilla (16 mg) en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$ , y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (16 mg, 14%) en forma de un polvo blancuzco: mp 234-236 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.10 (br s, 2H), 8.88 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 4H), 6.99 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J = 7.5, 2.5$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  388  $[M + H]^+$ .

10

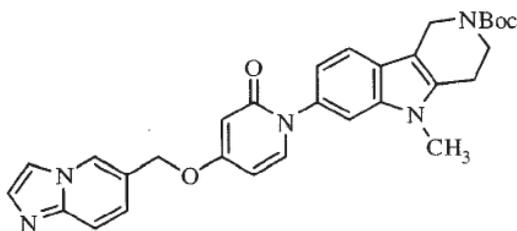
15

#### Ejemplo 115

Preparación de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

20

a) tert-Butilo 7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato



Fórmula química:  $C_{30}H_{31}N_5O_4$

Masa exacta: 525,24

Peso molecular: 525,60

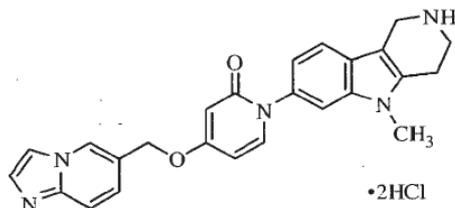
25

Una suspensión de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoxi)piridin-2(1*H*)-ona (270 mg, 1.12 mmol), 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (493 mg, 1.35 mmol), CuI (257 mg, 1.35 mmol), 8-hidroxiquinolina (98 mg, 0.67 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (401 mg, 1.23 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 min. La suspensión fue puesta bajo Ar y calentada a 135 °C con agitación durante 4.5 h. La suspensión fue enfriada, se agregó  $CH_2Cl_2$ /MeOH/ $NH_4OH$  40:9:1 (50 mL), y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La suspensión se pasó a través de una capa de sílica gel, y el filtrado fue lavado con salmuera. La solución fue secada con con

30

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(4:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (167 mg, 28%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34-8.25 (m, 1H), 7.79-7.61 (m, 3H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.07-6.69 (m, 1H), 6.17-6.10 (m, 1H), 6.09-6.02 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.65 (br s, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); ESI MS *m/z* 526 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 497,14

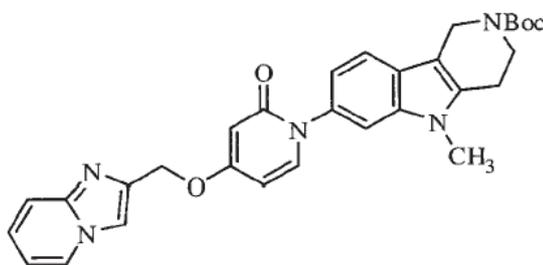
Peso molecular: 498,40

TFA (2 mL) se agregó a una solución de 7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (167 mg, 0.317 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. Se agregaron solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la solución y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(4:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo 51 mg de un sólido amarillo. Purificación por HPLC semipreparativa (Fenomenex Luna C18 (2), 250.0 x 21.20 mm, 10 micrón, H<sub>2</sub>O con 0.05% TFA y CH<sub>3</sub>CN con 0.05% TFA) produjo 7 mg de un sólido blanco. HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O (0.03 ml, 0.03 mmol) se agregó a una solución del sólido blanco (7 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (8 mg, 5%) en forma de un polvo blanco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.28 (br s, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05-7.94 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H); ESI MS *m/z* 426 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 116

Preparación de 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

a) 7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



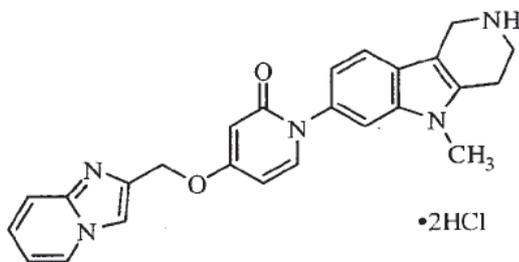
Fórmula química: C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

Masa exacta: 525,24

Peso molecular: 525,60

Una suspensión de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1*H*)-ona (231 mg, 0.960 mmol), 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (421 mg, 1.15 mmol), CuI (219 mg, 1.15 mmol), 8-hidroxiquinolina (84 mg, 0.576 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (345 mg, 1.06 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 min. La suspensión fue puesta bajo Ar y calentada a 135 °C con agitación durante la noche. La suspensión fue enfriada, se agregó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 40:9:1 (50 mL), y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La suspensión se pasó a través de una capa de sílica gel, y el filtrado fue lavado con salmuera solución al 10% de Cu<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. La solución fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(4:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0: 100) dio el compuesto del título (132 mg, 26%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.84-2.79 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

b) 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 497,14

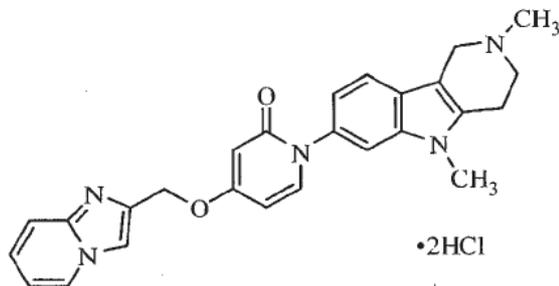
Peso molecular: 498,40

Se agregó TFA (1 ml) a una solución de *tert*-butilo 7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato (132 mg, 0.251 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. Solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added to the solution and the phases were separated. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(4:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0: 100) produjo 42 mg de un sólido blancuzco. HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O (0.07 ml, 0.07 mmol) se agregó a una solución del sólido blancuzco (15 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (15 mg, 34%) en forma de un polvo blanco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.30 (br s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89-7.70 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.20-6.09 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 2H); ESI MS *m/z* 426 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 117

Preparación de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

a) 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{26}H_{27}Cl_2N_5O_2$

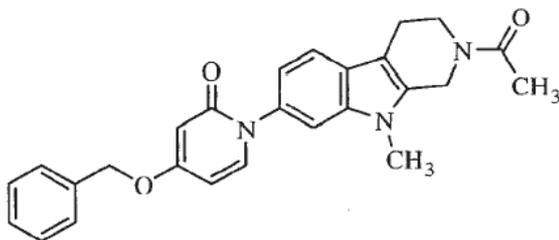
Masa exacta: 511,15

Peso molecular: 512,43

- 5 Se agregó TFA (1 ml) a una solución de 7-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-2-oxipiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (132 mg, 0.251 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$ , y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. Solución saturada de  $NaHCO_3$  y  $CH_2Cl_2$  fueron agregados a la solución y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. las fases orgánicas combinadas fueron secadas con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(4:0.9:0.1  $CH_2Cl_2$ /MeOH/ $NH_4OH$ ), 100:0 a 0: 100) produjo 42 mg de un sólido blancuzco. Formaldehído (37% en  $H_2O$ , 0.01 mL, 0.12 mmol) se agregó a una solución del sólido blancuzco (27 mg) en 1:1 MeOH/ $CH_2Cl_2$  (5 mL), y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 45 min.  $NaBH(OAc)_3$  (27 mg, 0.13 mmol) se agregó a la solución, y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La suspensión fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue diluido con  $CH_2Cl_2$  y solución saturada de  $NaHCO_3$ . Las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida para producir 25 mg de a viscous oil. HCl 1 M en  $Et_2O$  (0.11 ml, 0.11 mmol) se agregó a una solución del sólido blancuzco en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$ , y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (25 mg, 30%) en forma de un polvo blancuzco:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 10.79 (br s, 1H), 8.87 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.12 (dd,  $J = 7.5, 2.5$  Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.62 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 14.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.97 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  440  $[M + H]^+$ .
- 10
- 15
- 20

#### Ejemplo 118

Preparación de 1-(2-Acetil-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona



25

Fórmula química:  $C_{26}H_{25}N_3O_3$

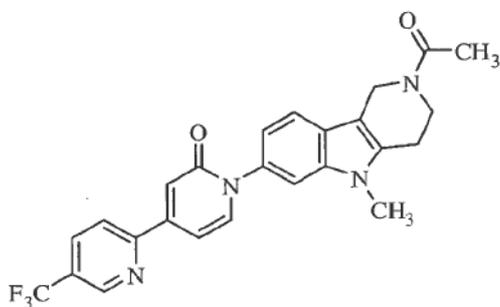
Masa exacta: 427,19

Peso molecular: 427,50

5 Se agregó AcCl (0.023 mL, 0.32 mmol) a una solución de 4-(benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato (100 mg, 0.216 mmol), DMAP (5 mg, 0.04 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.09 mL, 0.6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 4 h. H<sub>2</sub>O se agregó a la solución y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, con secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (61 mg, 66%) as a mixture of rotomers en forma de un polvo blanco: mp 80-82 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52-7.35 (m, 7H), 6.94 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.12-6.08 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.77-4.72 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 3H), 3.82-2.78 (m, 1.3H), 2.71-2.68 (m, 0.7H), 2.16 (s, 3H); ESI MS *m/z* 428 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 119

Preparación de 1-(2-Acetil-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 466,16

Peso molecular: 466,46

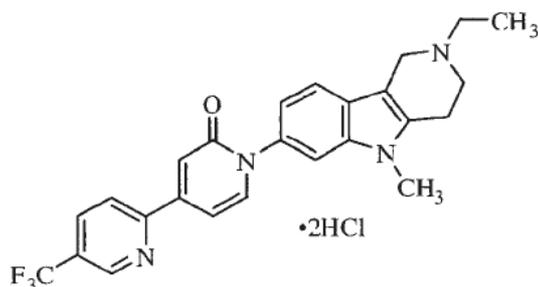
15

20 Se agrega AcCl (0.03 mL, 0.4 mmol) a una solución de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (125 mg, 0.294 mmol), DMAP (7 mg, 0.06 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.08 mL, 0.6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 17 h. H<sub>2</sub>O se agregó a la solución y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, con secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (116 mg, 84%) as a mixture of rotomers en forma de un polvo blanco: mp 232-236 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.15 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 4.70 (s, 0.8H), 4.68 (s, 1.2H), 3.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 0.8H), 3.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 1.2 H), 3.67 (s, 3H), 2.97-2.91 (m, 1.2H), 2.86-2.81 (m, 0.8H), 2.15 (s, 1.8H), 2.13 (s, 1.2H); ESI MS *m/z* 467 [M + H]<sup>+</sup>.

25

#### Ejemplo 120

Preparación de 1-(2-Etil-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O

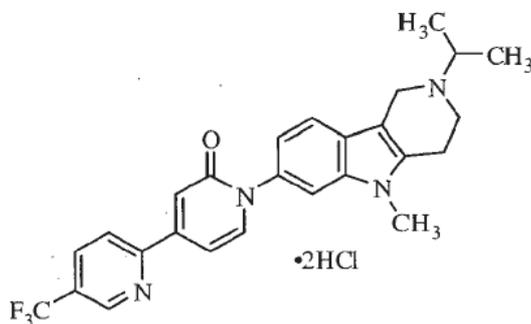
Masa exacta: 524,14

Peso molecular: 525,39

- 5 Se agregó 2-Picolin borano (63 mg, 0.59 mmol) a una suspensión de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato (98 mg, 0.20 mmol) y acetylaldehyde (0.03 mL, 1 mmol) en 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOH (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, and the resulting solution was stirred bajo N<sub>2</sub> for 4 h. Acetylaldehyde (0.03 mL, 1 mmol) se agregó a la solución bajo N<sub>2</sub> y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 15 min. La solución fue neutralizada con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo 67 mg de un polvo amarillo. HCl 2N en Et<sub>2</sub>O (0.15 mL, 0.330 mmol) se agregó a una solución del polvo amarillo en 1:1 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 15 min. Et<sub>2</sub>O se agregó a la solución y la suspensión resultante fue filtrada bajo N<sub>2</sub> para producir el compuesto del título (78 mg, 75%) en forma de un polvo amarillo: mp 300-302 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.16 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 453 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 121

- 20 Preparación de 1-(2-(Isopropil-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

Fórmula química: C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O

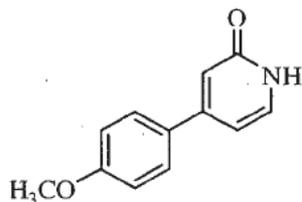
Masa exacta: 538,15

Peso molecular: 539,42

25

Se agregó 2-Picolin borano (87 mg, 0.81 mmol) a una suspensión de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato (134 mg, 0.27 mmol) y acetona (0.10 mL, 1.4 mmol) en 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOH (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante fue agitada durante 24 h. Se agregó acetona (1 mL) a la solución y la solución resultante fue agitada a 25 °C durante 24 horas. Se agregaron acetona (1 mL) y 2-picolin borano (87 mg, 0.81 mmol) a la solución y la solución resultante fue agitada a reflujo durante 24 horas. La solución fue enfriada, se agregó H<sub>2</sub>O y la mezcla de reacción fue neutralizada con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases fueron separadas, y la fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo 88 mg de un polvo amarillo. HCl 2N en Et<sub>2</sub>O (0.15 mL, 0.330 mmol) se agregó a una solución del polvo amarillo en 1:1 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. Et<sub>2</sub>O se agregó a la solución y el sólido resultante fue recolectado por filtración bajo N<sub>2</sub>. El sólido fue lavado con Et<sub>2</sub>O para producir el compuesto del título (25 mg, 17%) en forma de un polvo amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.80 (br s, 1H), 9.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42-8.35 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.38-3.15 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 6H); ESI MS *m/z* 467 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 122

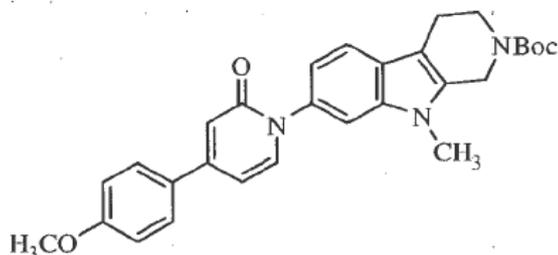
Preparación de 4-(4-Metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidratoa) 4-(4-Metoxifenil)piridin-2(1*H*)-onaFórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

Masa exacta: 201,08

Peso molecular: 201,22

Una suspensión de 4-bromo-2-metoxipiridina (1.22 g, 6.49 mmol), 4-metoxifenilo borónico acid (1.97 g, 13.0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (530 mg, 0.649 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.79 g, 13.0 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 min. La suspensión fue puesta bajo Ar y se sometió a agitación a 95 °C durante 2 h. La suspensión fue enfriada, H<sub>2</sub>O se agregó, y la suspensión fue filtrada para producir un sólido coloreado claro. La cromatografía instantánea (sílica gel, hexanos/(EtOAc/hexanos 1:1), 100:0 a 0:100) produjo 1.10 g de un polvo blanco. El polvo blanco fue diluido con solución concentrada de HCl (50 mL) y se sometió a agitación a reflujo durante 12 h. La reacción fue enfriada y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (313 mg, 24%) en forma de un polvo blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.47 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.51 (br s, 1H), 6.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

b) 7-(4-(4-metoxifenil)-2-oxipiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo

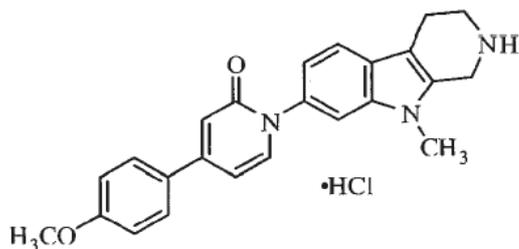
Fórmula química: C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Masa exacta: 485,23

Peso molecular: 485,57

- 5 Una suspensión de 4-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (103 mg, 0.510 mmol), 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (223 mg, 0.612 mmol), CuI (116 mg, 0.612 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0.10 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (183 mg, 0.561 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 min. La suspensión fue puesta bajo Ar y se sometió a agitación a 135 °C durante la noche. La suspensión fue enfriada, 9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH se agregó, y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La suspensión
- 10 se pasó a través de una capa de sílica gel, y el filtrado fue lavado con salmuera. La solución resultante fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me-OH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (98 mg, 40%) en forma de un polvo amarillo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64-7.53 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.68-4.60 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).
- 15

c) 4-(4-Metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

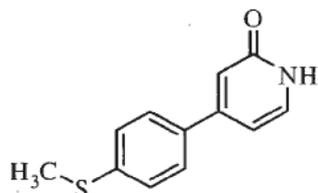
Masa exacta: 421,16

Peso molecular: 421,92

20

- Se agregó TFA (1 ml) a una solución de 7-(4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (98 mg, 0.20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub> y la solución resultante fue agitada durante 2.5 h a 25 °C. Solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> se agregó, and las fases fueron separadas. La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo 49 mg de un polvo blanco. 1 N HCl en Et<sub>2</sub>O (0.07 mL, 0.07 mmol) se agregó a una solución del polvo blanco en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (47 mg, 55%) en forma de un polvo amarillo: mp 306-308 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.43 (br s, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 3H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]<sup>+</sup>.
- 25
- 30

## Ejemplo 123

Preparación de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-(metiltio)fenil)piridin-2(1*H*)-ona clorhidratoa) 4-(4-(Metiltio)fenil)piridin-2(1*H*)-onaFórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NOS

Masa exacta: 217,06

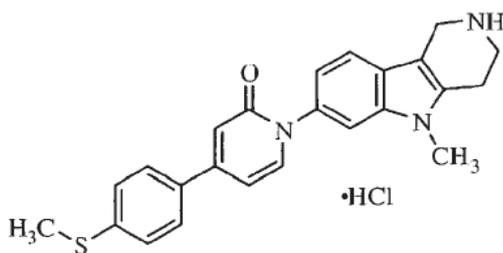
Peso molecular: 217,29

5

Una suspensión de 4-bromo-2-metoxipiridina (1.225 g, 6.511 mmol), ácido 4-metiltiofenilo borónico (2.188 g, 13.02 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (531 mg, 0.651 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.797 g, 13.02 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 25 min. La suspensión fue puesta bajo N<sub>2</sub> y se sometió a agitación a 95 °C durante 16 h. La suspensión fue enfriada, H<sub>2</sub>O se agregó, y la suspensión fue filtrada para producir un sólido coloreado claro. La cromatografía instantánea (sílica gel, hexanos/(EtOAc/hexanos 1:1), 100:0 a 0:100) produjo 1.10 g de un polvo blanco. El polvo blanco fue diluido con solución de HCl concentrado (50 mL) y agitado a reflujo durante 24 horas. La reacción fue enfriada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue neutralizado con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada, y el sólido fue recolectado por filtración. El sólido fue lavado con H<sub>2</sub>O para producir el compuesto del título (1.103 g, 71%) en forma de un sólido color bronce: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H).

10

15

b) 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-(metiltio)fenil)piridina-2(1*H*)-ona clorhidratoFórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>OS

Masa exacta: 437,13

Peso molecular: 437,98

20

Una suspensión de 4-(4-(metiltio)fenil)piridina-2(1*H*)-ona (134 mg, 0.615 mmol), 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (247 mg, 0.676 mmol), CuI (140 mg, 0.738 mmol), 8-hidroxiquinolina (18 mg, 0.12 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (220 mg, 0.676 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 min. La suspensión fue puesta bajo N<sub>2</sub> y se sometió a agitación a 135 °C durante la noche. La suspensión fue enfriada, se agregó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH:0.9:0.1, y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La suspensión fue pasada a través de una capa de sílica gel, y el filtrado fue lavado con salmuera. La solución resultante fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo 179 mg de un polvo amarillo. HCl 2N en Et<sub>2</sub>O (300 mL) se agregó a una solución del polvo amarillo en 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (8 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la suspensión resultante se sometió a

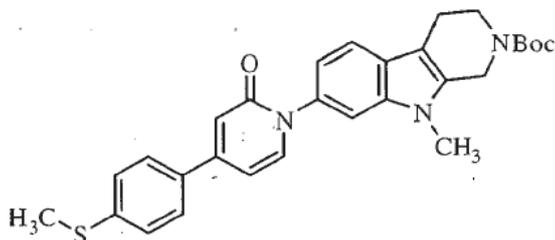
25

30

agitación a 25 °C durante 17 h. La suspensión fue filtrada y el sólido fue lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 99:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH para producir el compuesto del título (41 mg, 15%) en forma de un sólido blancuzco: mp 306-310 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.27 (br s, 2H), 7.77-7.71 (m, 3H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); ESI MS *m/z* 402 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 124

Preparación de 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(metiltio)fenil)piridina-2(1*H*)-ona clorhidrato  
a) 9-metil-7-(4-(4-(metiltio)fenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo

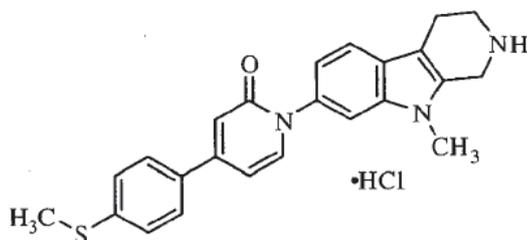
Fórmula química: C<sub>29</sub>N<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

Masa exacta: 501,21

Peso molecular: 501,64

Una suspensión de 4-(4-(metiltio)fenil)piridina-2(1*H*)-ona (110 mg, 0.505 mmol), 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (203 mg, 0.555 mmol), CuI (115 mg, 0.606 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0.10 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (181 mg, 0.555 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 min. La suspensión fue puesta bajo N<sub>2</sub> y se sometió a agitación a 135 °C durante la noche. La suspensión fue enfriada, 9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH se agregó, y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La suspensión fue pasada a través de una capa de sílica gel, y el filtrado fue lavado con salmuera. La solución resultante fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (97 mg, 38%) en forma de un polvo blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61-7.54 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.70-4.61 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

b) 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(metiltio)fenil)piridina-2(1*H*)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

Masa exacta: 437,13

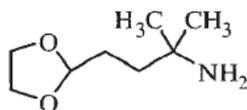
Peso molecular: 437,98

Se agregó TFA (1 ml) a una solución de 9-metil-7-(4-(4-(metiltio)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (97 mg, 0.19 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante fue agitada durante 1.5 h a 25 °C. Se agregó solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, y la suspensión resultante fue filtrada. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:0.9:0.1), 100:0 a 0:100) produjo 35 mg de un polvo amarillo. HCl 2N en Et<sub>2</sub>O (0.09 mL, 0.09 mmol) se agregó a una solución del sólido amarillo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 15 min. Et<sub>2</sub>O se agregó a la solución y la suspensión resultante fue filtrada bajo N<sub>2</sub>. El sólido fue lavado con Et<sub>2</sub>O para producir el compuesto del título (37 mg, 17%) en forma de un polvo amarillo: mp 300-304 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.32 (br s, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60-3.32 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); ESI MS *m/z* 402 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 125

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(3,3,9-trimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridina-2(1H)-ona clorhidrato

a) 4-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metilbutan-2-amina Número de Registro Beilstein 9387059

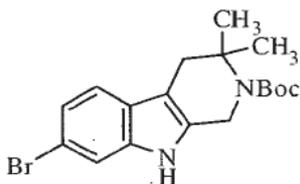
Fórmula química: C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Masa exacta: 159,13

Peso molecular: 159,23

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento de Hinderaker, et al., *Protein Sci.* 2003, 12, 1188-1194.

b) 7-bromo-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo

Fórmula química: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

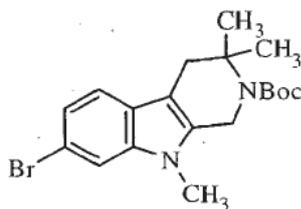
Masa exacta: 378,09

Peso molecular: 379,29

Una mezcla de 4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilbutan-2-amina (3.28 g, 20.4 mmol), 3-bromofenilhidrazina clorhidrato (4.34 g, 19.4 mmol) y ZnCl<sub>2</sub> (2.90 g, 21.3 mmol) fue agitada a 180 °C durante 2.5 horas. La mezcla fue enfriada a 120 °C, se agregó MeOH y la suspensión resultante fue concentrada sobre sílica gel. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0: 100) produjo 4.20 g de un sólido rojo amorfo. Glyoxílico acid (1.87 g, 20.4 mmol) se agregó to una suspensión del sólido amorfo rojo en 4:2:1 H<sub>2</sub>O/MeOH/(solución concentrada de HCl) (70 mL), y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue ajustada a pH 3.5 con 6 N NaOH en H<sub>2</sub>O, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante la noche. La solución fue ajustada a pH 5 con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la suspensión fue filtrada. El sólido fue diluido con HCl 2N en H<sub>2</sub>O, y la suspensión resultante se sometió a agitación a reflujo durante 2.5 h. La solución fue concentrada bajo presión reducida and neutralized con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La suspensión resultante fue filtrada, y el sólido fue disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución resultante fue

5 secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo 577 mg de un sólido blanco. Boc<sub>2</sub>O (2.71 g, 12.4 mmol) se agregó a una suspensión del sólido blanco y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (571 mg, 4.14 mmol) en 1:1 H<sub>2</sub>O/*i*-PrOH (40 mL), y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 5.5 h. la suspensión fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue diluido con agua. El sólido fue recolectado por filtración, y la cromatografía instantánea (sílica gel, hexanos/(EtOAc/hexanos 1:1), 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (200 mg, 3%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.31 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.62 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.48 (s, 9H).

c) 7-bromo-3,3,9-trimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



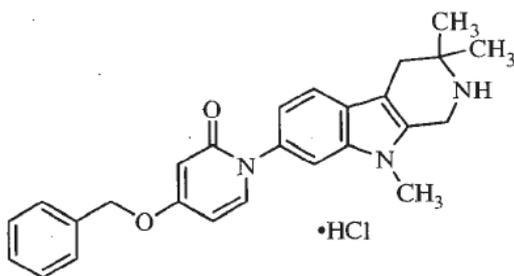
Fórmula química: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 392,11

Peso molecular: 393,32

15 Se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 42 mg, 1.1 mmol) a una solución de 7-bromo-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.528 mmol) en DMF (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. Mel (0.05 mL, 0.8 mmol) se agregó a la suspensión, y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. H<sub>2</sub>O se agregó, y el sólido resultante fue recolectado por filtración. La cromatografía instantánea (sílica gel, hexanos/(EtOAc/hexanos 1:1), 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (145 mg, 70%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.49 (s, 9H).

d) 4-(Benciloxi)-1-(3,3,9-trimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridina-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 449,19

Peso molecular: 449,97

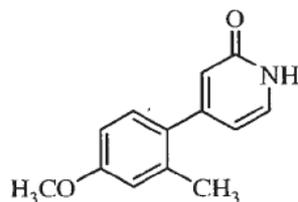
25 Una suspensión de 4-(benciloxi)piridina-2(1*H*)-ona (67 mg, 0.34 mmol), 7-bromo-3,3,9-trimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (145 mg, 0.369 mmol), CuI (76 mg, 0.40 mmol), 8-hidroxiquinolona (10 mg, 0.07 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg, 0.369 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 min. La suspensión fue puesta bajo Ar y se sometió a agitación a 135 °C durante la noche. La suspensión fue enfriada, 9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (10 mL) se agregó, y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La suspensión fue pasada a través de una capa de sílica gel, y el filtrado fue lavado con salmuera. La solución resultante fue

5 secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo 28 mg de un sólido blanco. Se agregó TFA (1 ml) a una solución del sólido blanco en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante fue agitada durante 1 h a 25 °C. Se agregó solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la solución y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución resultante fue concentrada bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0: 100) produjo 14 mg de un polvo blanco. HCl 2N en Et<sub>2</sub>O (0.01 mL, 0.02 mmol) se agregó a una solución del sólido blanco en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (5.2 mg, 3%) en forma de un polvo blanco: mp 184-186 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.34 (br s, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.50 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 1.42 (s, 6H); ESI MS *m/z* 414 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 126

Preparación de 4-(4-Metoxi-2-metilfenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

15 a) 4-(4-Metoxi-2-metilfenil)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula química: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

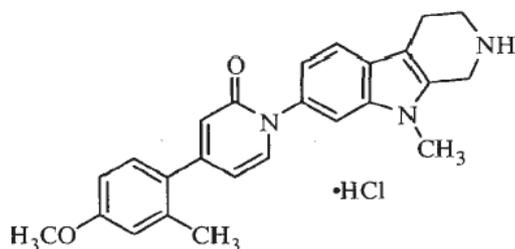
Masa exacta: 215,09

Peso molecular: 215,25

20 Una suspensión de 4-bromo-2-metoxipiridina (341 mg, 1.82 mmol), 4-metiloxi-2-metilfenilo borónico acid (452 mg, 2.72 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (133 mg, 0.182 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (503 mg, 3.64 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 1 h. La suspensión fue puesta bajo Ar y se sometió a agitación a 90 °C durante 2 h. La suspensión fue enfriada, se agregó H<sub>2</sub>O, y la suspensión fue filtrada para producir un sólido coloreado claro. La cromatografía instantánea (sílica gel, hexanos/(EtOAc/hexanos 1:1), 100:0 a 0:100) produjo 235 mg de un polvo blanco. El polvo blanco fue diluido con solución concentrada de HCl (20 mL) y se sometió a agitación a reflujo durante 24 h. La reacción fue enfriada y se sometió a concentración bajo presión reducida. El residuo fue neutralizado con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y el sólido fue recolectado por filtración. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(9:0.9:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) produjo el compuesto del título (62 mg, 16%) en forma de un polvo blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.54 (br s, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87-6.76 (m, 2H), 6.15-6.09 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

30

b) 4-(4-Metoxi-2-metilfenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

Fórmula química:  $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$ 

Masa exacta: 435,17

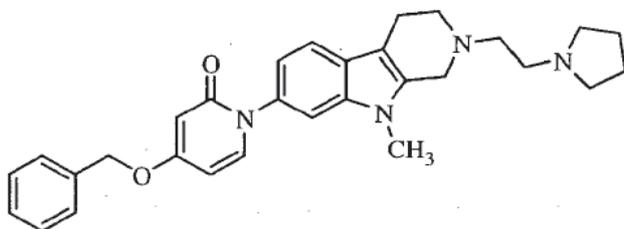
Peso molecular: 435,95

- 5 Una suspensión de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)piridin-2(1H)-ona (62 mg, 0.29 mmol), tert-butilo 7-bromo-3,3,9-trimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato (126 mg, 0.344 mmol), CuI (66 mg, 0.34 mmol), 8-hidroxiquinolina (8 mg, 0.06 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (103 mg, 0.316 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 45 min. La suspensión fue puesta bajo Ar y se sometió a agitación a 135 °C durante la noche. La suspensión fue enfriada, 9:0.9:0.1  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  (10 mL) se agregó, y la suspensión resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. La suspensión se pasó a través de una capa de sílica gel, y el filtrado fue lavado con salmuera. La solución resultante fue secada con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  9:0.9:0.1), 100:0 a 0:100) produjo 52 mg de un sólido amarillo amorfo. Se agregó TFA (1 ml) a una solución del sólido amarillo amorfo en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$  y la solución resultante fue agitada durante 1 h a 25 °C. Solución saturada de  $NaHCO_3$  se agregó a la solución y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con  $CH_2Cl_2$ , y los extractos orgánicos combinados fueron secados con  $Na_2SO_4$ . La solución resultante fue concentrada bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (sílica gel, (EtOAc/hexanos 1:1)/(  $CH_2Cl_2/Me-OH/NH_4OH$  9:0.9:0.1), 100:0 a 0:100) produjo 19 mg de a viscous oil. 1 N HCl en  $Et_2O$  (0.05 mL, 0.05 mmol) se agregó a una solución del aceite viscoso en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) bajo  $N_2$ , y la solución resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 30 min. La solución fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (16 mg, 13%) en forma de un polvo blanco: mp 308 - 310 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.44 (br s, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.34 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.89 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  400  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 127

- 25 Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,9,-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridina-2(1H)-ona clorhidrato

a) 4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,9,-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridina-2(1H)-ona

Fórmula química:  $C_{30}H_{34}N_4O_2$ 

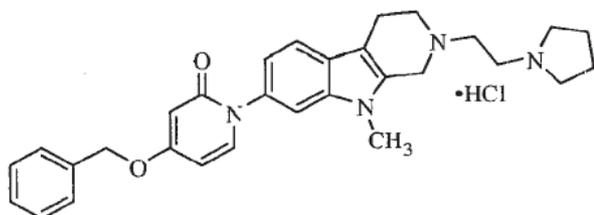
Masa exacta: 482,27

Peso molecular: 482,62

30

Se agregó 1-(2-Cloroetil)pirrolidina clorhidrato (50 mg, 0.29 mmol) a una solución de 4-(benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridina-2(1*H*)-ona (0.10 g, 0.27 mmol) y diisopropiletilo amina (0.14 mL) en EtOH (4 mL), y la solución resultante fue calentada a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna (columna ISCO de 40 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 mantenido por 5 volúmenes de columna incrementado a 0: 100 para 20 volúmenes de columna) seguido por TLC preparativa (Analtech, 20 x 20 cm, 1000 micrones, uV 254, 80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) seguido por HPLC preparativa (Fenomenex Luna C18 (2), 250.0 x 21.2 mm, 10 micrón, H<sub>2</sub>O con 0.05% TFA y CH<sub>3</sub>CN con 0.05% TFA) y filtración a través de columna SCX-2 dio el compuesto del título (10 mg, 7%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 6H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 10H), 1.91-1.90 (m, 4H); HPLC (Método A) 95.1% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.8 min.

b) 4-(Benciloxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridina-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 518,24

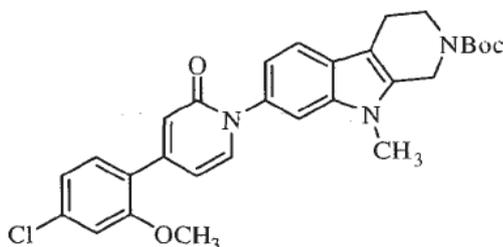
Peso molecular: 519,08

Se agregó HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (20 mL, 0.04 mmol) a una solución de 4-(benciloxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridina-2(1*H*)-ona (10 mg, 0.020 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h bajo N<sub>2</sub>. La reacción fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida para proveer el compuesto del título (10 mg, cuantitativo) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.62-7.57 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 6H), 7.03 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.55-4.43 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.38-3.14 (m, 12H), 2.14 (m, 4H); ESI MS *m/z* 483 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 92.8% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13.6 min.

Ejemplo 128

Preparación de 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridina-2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 7-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



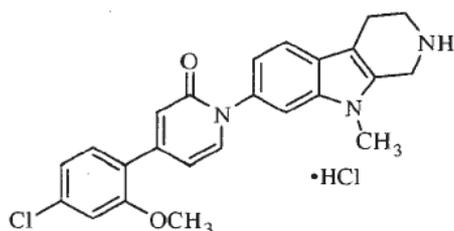
Fórmula química: C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Masa exacta: 519,19

Peso molecular: 520,02

7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (0.19 g, 0.81 mmol), 4-(4-cloro-2-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona (0.30 g, 0.81 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.29 g, 0.89 mmol) fueron diluidos con DMSO (3.3 mL), y se burbujeó argón a través de la suspensión durante 10 minutos. Se agregaron 8-hidroxiquinolina (59 mg, 0.41 mmol) y yoduro de cobre (0.18 g, 0.97 mmol), y la suspensión resultante fue colocada bajo vacío durante 15 minutos. Y se burbujeó argón a través del sistema durante con argón, y el proceso de desgasificación/purga con argón fue repetido un total de tres veces. La mezcla de reacción fue calentada a 130 °C durante 18 horas y agitada bajo argón. La suspensión fue enfriada. Se agregó una solución de NH<sub>4</sub>OH al 20% en MeOH (40 mL) y la mezcla resultante fue agitada durante 1 hora. La mezcla fue diluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y filtrada a través de celita. El filtrado fue lavado con salmuera (2 x 50 mL), con secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (40g ISCO (1:1 hexanos/EtOAc)/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 por 3 volúmenes de columna y luego se incrementó a 50:50 por 10 volúmenes de columna y se mantuvo por 10 volúmenes de columna) dio el compuesto del título (0.23 g, 54%) en forma de una película de color verde oliva: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68-3.66 (m, 5H), 2.74-2.72 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

b) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 455,12

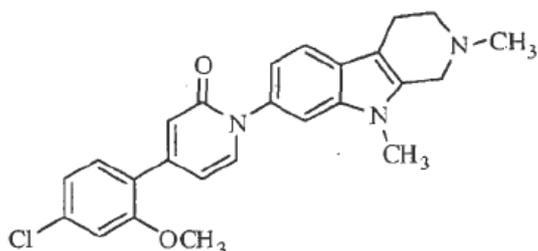
Peso molecular: 456,36

Se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL) a una solución de 7-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (0.23 g, 0.44 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) bajo Argon y se agitó durante 1 h. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue sometido a partición entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica fue removida, y la fase acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (25 mL), con secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (12 g ISCO CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 para 2 volúmenes de columna 0:100 por 20 volúmenes de columna y se mantuvo por 10 volúmenes de columna) proveyó la base libre del compuesto del título. La base libre fue convertida en la sal de HCl usando HCl 2N en Et<sub>2</sub>O como en el Ejemplo 129 (etapa b), proveyendo el compuesto del título (0.13 g, 33%) en forma de un sólido amarillo: mp 294-300 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.43 (br s, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H); ESI MS *m/z* 420 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 96.7% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 15.5 min.

Ejemplo 129

Preparación de 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



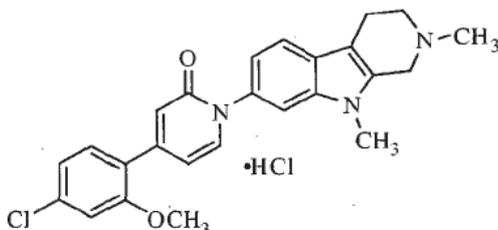
Fórmula química:  $C_{25}H_{24}ClN_3O_2$

Masa exacta: 433,16

Peso molecular: 433,93

- 5 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (83 mg, 0.20 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (24 mL, 0.30 mmol) fueron disueltos en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 (1.4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruído de sodio (84 mg, 0.40 mmol) y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue neutralizada con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (25mL), con secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, seguido por filtración y concentración hasta sequedad bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna (12 g ISCO (1:1 hexanos/EtOAc)/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 95:5 a 10:90 para 20 volúmenes de columna, mantenido por 10 volúmenes de columna) proveyó el compuesto del título (77 mg, 89%) en forma de una película amarilla: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 6.43-6.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66-3.65 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.87-2.86 (m, 2H), 2.81-2.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).
- 10
- 15

b) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_2$

Masa exacta: 469,13

Peso molecular: 470,39

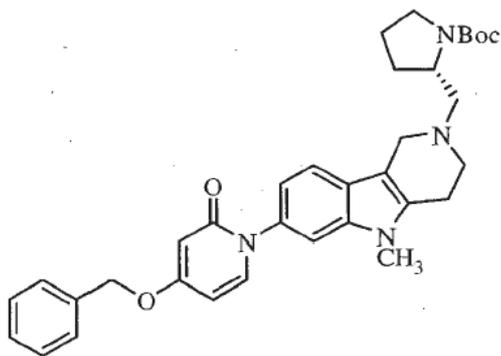
20

- Se agregó HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (0.17 mL, 0.34 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (74 mg, 0.17 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1.5 h bajo N<sub>2</sub>. Los sólidos fueron recolectados por filtración, lavados con Et<sub>2</sub>O y secados bajo presión reducida para producir el compuesto del título (54 mg, 68%) en forma de un polvo amarillo: mp 272-280 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.82 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 4H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.08-3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 3H); ESI MS *m/z* 434 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 96.5% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 15.3 min.
- 25

Ejemplo 130

Preparación de (S)-4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridina-2(1H)-ona clorhidrato

a) (S)-2-((7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-il)metil) pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



5

Fórmula química:  $C_{34}H_{40}N_4O_4$

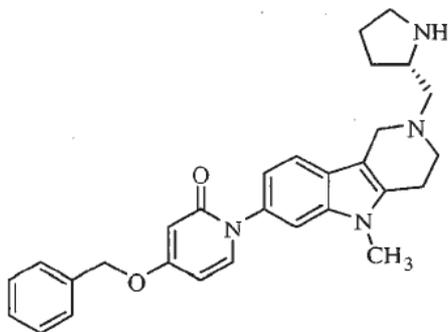
Masa exacta: 568,30

Peso molecular: 568,71

Una solución de (S)-2-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.45 g, 1.7 mmol) en DMSO (1.5 mL) se agregó a una solución de 4-(benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridina-2(1H)-ona (0.33 g, 0.85 mmol), y  $CS_2CO_3$  (1.10 g, 3.4 mmol) en DMSO (2.8 mL), y la solución resultante fue calentada a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción fue diluida con  $H_2O$  y extraída con  $CH_2Cl_2$  (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (2 x 25 mL), con secado con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración hasta sequedad bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna (columna ISCO de 40 g,  $CH_2Cl_2$ /(80:18:2  $CH_2Cl_2$ /MeOH/ $NH_4OH$ ), 100:0 mantenido 5 volúmenes de columna, incrementado a 0:100:0 para 20 volúmenes de columna) proveyó una película clara. La película fue diluida con EtOAc y lavada con salmuera (4 x 10 mL), con secado con  $Na_2SO_4$ , seguido por filtración y concentración bajo presión reducida para proveer el compuesto del título (19 mg, 3%) en forma de una película clara: ESI MS  $m/z$  569  $[M + H]^+$ .

15

b) (S)-4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridina-2(1H)-ona



20

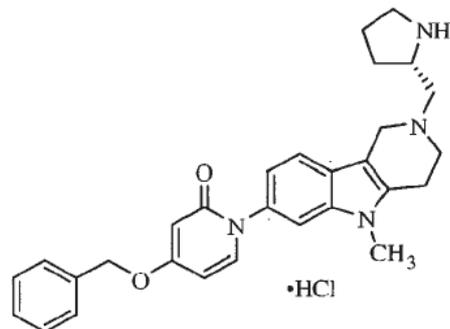
Fórmula química:  $C_{29}H_{32}N_4O_2$

Masa exacta: 468,25

Peso molecular: 468,59

Se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL) a una solución de (S)-2-((7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (19 mg, 0.033 mmol) en  $\text{CDCl}_3/\text{Me-OH}$  2:1 (1.5 mL) bajo argón y se agitó durante 30 minutos. La mezcla fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (4 g ISCO  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(80:18:2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH})$ , 95:5 por 20 volúmenes de columna a 0:100 por 40 volúmenes de columna y mantenido por 100 volúmenes de columna) produjo el compuesto del título (10 mg, 65%) en forma de una película clara: ESI MS  $m/z$  469  $[\text{M} + \text{H}]^+$

c) (S)-4-(Benciloxi)-1-(5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridina-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_2$

Masa exacta: 504,23

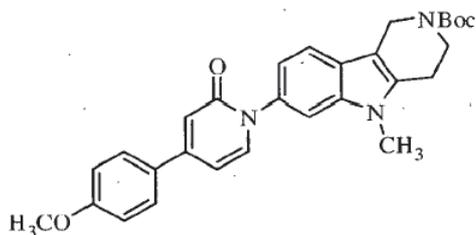
Peso molecular: 505,05

Se agregó HCl 2 N en  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.12 mL, 0.024 mmol) a una solución de (S)-4-(benciloxi)-1-(5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridina-2(1H)-ona (10 mg, 0.021 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL), y la solución se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1.5 h bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para proveer el compuesto del título (6.0 mg, 56%) en forma de un sólido blanco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.59-7.56 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J = 7.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.70-4.49 (br m, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 7H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 1H); ESI MS  $m/z$  469  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC (Método A) 93.8% (AUC),  $t_R = 13.5$  min.

Ejemplo 131

Preparación de 4-(4-Metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

c) 7-(4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *tert*-butilo



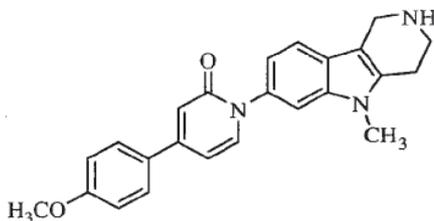
Fórmula química:  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$

Masa exacta: 485,23

Peso molecular: 485,57

7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (0.19 g, 0.54 mmol), 4-(4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona (90 mg, 0.45 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.16 g, 0.49 mmol) fueron suspendidos en DMSO (2.0 mL) y desgasificados bajo vacío durante 15 minutos. El sistema fue purgado con Ar y se agregaron 8-hidroxiquinolina (19 mg, 0.13 mmol) y yoduro de cobre (0.10 g, 0.54 mmol). El proceso de desgasificación/purga con Ar fue repetido dos veces más y la mezcla de reacción fue calentada a 133 °C durante 18 horas bajo N<sub>2</sub>. La suspensión fue enfriada, diluida con 20% NH<sub>4</sub>OH/Me-OH (25 mL) y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La solución fue diluida adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). La solución fue filtrada a través de sílica gel y se sometió a concentración bajo presión reducida. El concentrado fue diluido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y lavado con salmuera (3 x 25 mL). La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, seguido por filtración y concentración hasta sequedad. La cromatografía de columna instantánea (columna ISCO de 12g, (1:1 hexanos/ EtOAc)/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 por 10 volúmenes de columna, incrementado a 50:50 para 20 volúmenes de columna y luego mantenido por 5 volúmenes de columna) dio el compuesto del título (75 mg, 34%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85-3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.84-2.83 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

b) 4-(4-Metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



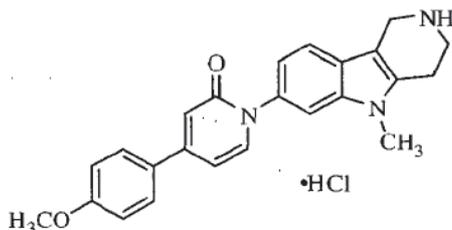
Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 385,18

Peso molecular: 385,46

Se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL) a una solución de 7-(4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (74 mg, 0.15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) bajo N<sub>2</sub> y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue sometido a partición entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica fue removida, y la fase acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (25 mL), con secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (12 g ISCO CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 por 5 volúmenes de columna a 0:100 para 20 volúmenes de columna y se mantiene por 5 volúmenes de columna) produjo el compuesto del título (46 mg, 78%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H).

c) 4-(4-Metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

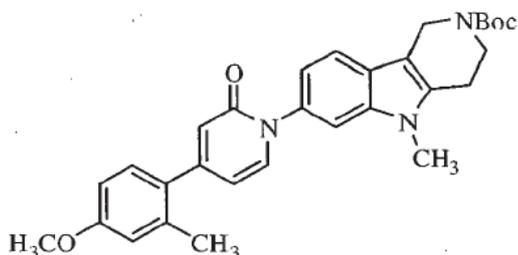
Masa exacta: 421,16

Peso molecular: 421,92

Se agregó HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (0.12 mL, 0.24 mmol) a una solución de 4-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (45 mg, 0.12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL), y la solución se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 2.5 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción fue concentrada, parcialmente diluida con H<sub>2</sub>O y liofilizada para proveer el compuesto del título (46 mg, 95%) en forma de un polvo amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (br s, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 132

- 10 Preparación de 4-(4-Metoxi-2-metilfenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato  
a) 7-(4-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Masa exacta: 499,25

Peso molecular: 499,60

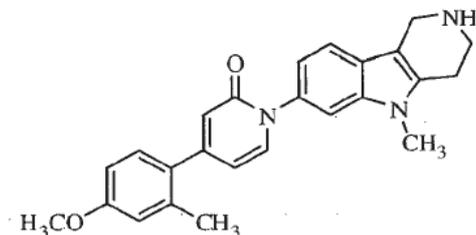
15

7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (0.35 g, 0.96 mmol), 4-(4-metoxi-2-metilfenil)piridin-2(1H)-ona (0.21 g, 0.96 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.35 g, 1.1 mmol) fueron suspendidos en DMSO (5.6 mL), y la suspensión resultante fue desgasificada bajo vacío durante 15 min. Y se burbujeó argón a través del sistema durante entonces con Ar, y se agregaron 8-hidroxiquinolina (42 mg, 0.29 mmol) y yoduro de cobre (0.22 g, 1.2 mmol). El proceso de evacuación/purga con Ar fue repetido dos veces más y la mezcla de reacción fue calentada a 130 °C durante 18 horas bajo N<sub>2</sub>. La suspensión fue enfriada, diluida con NH<sub>4</sub>OH/MeOH al 20% (10mL) y agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción fue diluida adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). La solución fue filtrada a través de sílica gel y se sometió a concentración. El concentrado fue diluido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y lavado con salmuera (4 x 20 mL). La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración hasta sequedad bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (columna ISCO de 12g, (1:1 hexanos/EtOAc)/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 por 5 volúmenes de columna, incrementado a 50:50 para 20 volúmenes de columna y luego mantenido por 5 volúmenes de columna, incrementado a 0: 100 por 10 volúmenes de columna y se mantiene por 5 volúmenes de columna) dio el compuesto del título (0.25 g, 52%) en forma de una película amarilla: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 1H), 4.67-4.65 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 2.93 (m, 3H), 2.82-2.84 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

20

- 25 b) 4-(4-Metoxi-2-metilfenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

30

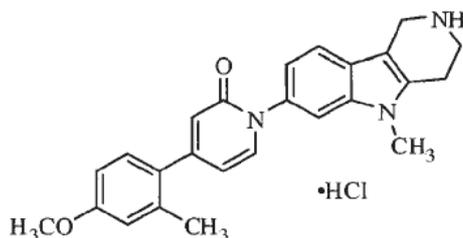
Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 399,19

Peso molecular: 399,48

5 Se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL) a una solución de 7-(4-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (0.25 g, 0.50 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) bajo N<sub>2</sub> y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción fue basificada con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla resultante fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (12 g ISCO CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 por 5 volúmenes de columna a 0: 100 para 20 volúmenes de columna y se mantiene por 40 volúmenes de columna) produjo el compuesto del título (0.16 g, 80%) en forma de una película blancuzca: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 2H), 6.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.77 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

15 c) 4-(4-Metoxi-2-metilfenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 435,17

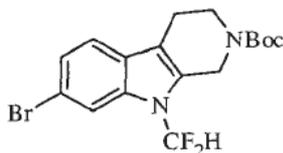
Peso molecular: 435,95

20 Se agregó HCl 2N en Et<sub>2</sub>O (0.40 mL, 0.80 mmol) a una solución de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (0.16 g, 0.40 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL), y la solución se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 h bajo N<sub>2</sub>. Los sólidos fueron recolectados por filtración, lavados con Et<sub>2</sub>O y secados para producir el compuesto del título (0.15 g, 85%) en forma de un polvo blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.39 (br s, 2H), 7.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.36-4.34 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.53-3.52 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); ESI MS m/z 400 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 95.8 % (AUC), t<sub>R</sub> = 14.5 min.

Ejemplo 133

Preparación de (4-Benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 7-bromo-9-(difluorometil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 400,06

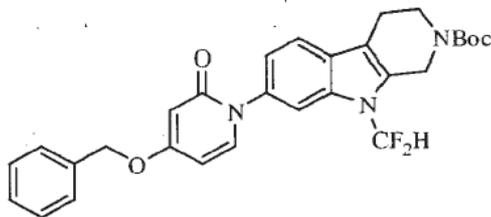
Peso molecular: 401,25

5

Se agregó hidruo de sodio (60% en aceite mineral, 0.347 g, 8.71 mmol) a una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (2.04 g, 5.81 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> y se agitó durante 30 minutos. Se agregó mediante una jeringa difluorodometano (~1.5 mL), el cual había sido condensado con un dedo frío en un matraz separado. La reacción fue sellada con septum de goma y agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue detenida con H<sub>2</sub>O. Se agregó EtOAc y la mezcla fue agitada durante 40 minutos. La mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 40 mL), y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (2 x 20 mL) secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrados bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (columna 40+M Biotage, hexanos/(4:1 hexanos/EtOAc), 100:0 a 0:100) proveyó el compuesto del título (0.93 g, 40%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

10

15 b) 7-(4-benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-(difluorometil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Masa exacta: 521,21

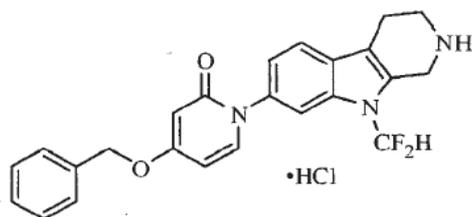
Peso molecular: 521,56

20 7-bromo-9-(difluorometil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (0.936 g, 2.33 mmol), 4-benciloxipiridona (0.469 g, 2.33 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.834 g, 2.57 mmol) y H<sub>2</sub>O (1 gota) fueron diluidos con DMSO (10.4 mL) y se burbujeó argón a través de la suspensión durante 10 minutos. Se agregaron 8-hidroxiquinolina (0.101 g, 0.699 mmol) y yoduro de cobre (133 mg, 0.699 mmol), y la suspensión resultante fue colocada bajo ácido durante 15 minutos. Y se burbujeó argón a través del sistema durante con argón. El proceso de desgasificación/purga con argón fue repetido un total de tres veces. La mezcla de reacción fue calentada a 130 °C durante 18 horas y agitada bajo argón. La suspensión fue enfriada. Se agregó una solución de NH<sub>4</sub>OH en MeOH al 20% (40 mL) y la mezcla resultante fue agitada durante 1 hora. La mezcla fue diluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y filtrada a través de celite. El filtrado fue lavado con salmuera (3 x 25mL), con secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (columna 40+M Biotage, (20% EtOAc en hexanos)/(50% EtOAc en hexanos)/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0:0 a 0:100:0 por 1.2 L) dio el compuesto del título (0.41 g, 33%) en forma de una espuma amarilla: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.10 (t, *J* = 58.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

25

30

c) (4-Benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{24}H_{22}ClF_2N_3O_2$

Masa exacta: 457,14

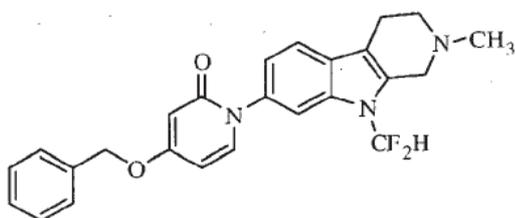
Peso molecular: 457,90

- 5 Se agregó HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (15.0 mL) a una solución de *tert*-butilo 7-(4-benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-(difluorometil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato (0.39 g, 0.75 mmol) en 1:1 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h bajo N<sub>2</sub>. The reaction fue diluída con Et<sub>2</sub>O, y los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración para producir el compuesto del título (0.31 g, 92%) en forma de un sólido amarillo: mp 220-230 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.60 (br s, 2H), 8.11 (t, *J* = 58.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 5H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.49-3.48 (m, 2H), 2.99 (m, 2H); ESI MS *m/z* 422 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 96.5% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 14.4 min.

#### Ejemplo 134

Preparación de (4-Benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

- 15 a) (4-Benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



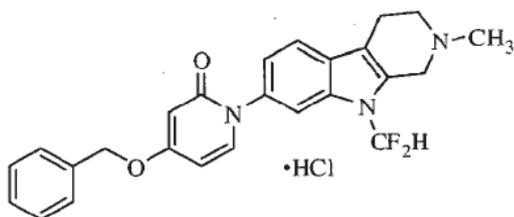
Fórmula química:  $C_{25}H_{23}F_2N_3O_2$

Masa exacta: 435,18

Peso molecular: 435,47

- 20 Se disolvieron (4-Benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (83 mg, 20 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (22 mL, 0.30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1:1 (1.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0.39 mmol) y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. La suspensión fue concentrada, y el residuo fue diluido con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La solución acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados fueron secados secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (columna 10 g Biotage SNAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100) dio el compuesto del título (57 mg, 67%) en forma de un aceite claro. ESI MS *m/z* 436 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 98.9% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 14.3 min.

b) (4-Benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{25}H_{24}ClF_2N_3O_2$

Masa exacta: 471,15

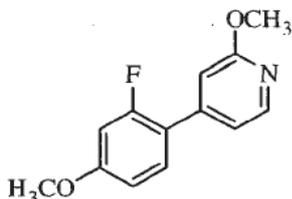
Peso molecular: 471,93

- 5 Una solución de 4-(2-benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (58 mg, 0.13 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1.0 mL) fue tratada con HCl 1.0 M anhidro en dietil éter (0.13 mL, 0.13 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, y los sólidos fueron recolectados y secados para producir el compuesto del título (53 mg, 86%) en forma de un sólido amarillo: mp 250-256°C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.89 (br s, 1H), 8.15 (t,  $J = 58.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.23 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J = 7.6, 2.7$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.76-3.75 (m, 1H), 3.45- 3.40 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 5H); ESI MS  $m/z$  436  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) 98.9% (AUC),  $t_R = 14.4$  min.

#### Ejemplo 135

Preparación de 4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-metoxipiridina



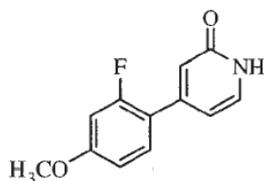
15 Fórmula química:  $C_{13}H_{12}FNO_2$

Masa exacta: 233,09

Peso molecular: 233,24

- 20 4-Bromo-2-metoxipiridina (1.39 g, 7.42 mmol), ácido 2-fluoro-4-metoxifenilborónico (2.40 g, 14.1 mmol),  $K_2CO_3$  (2.05 g, 14.8 mmol) y bis(trifenilfosfina) paladio(II)cloruro ( $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ) (52 mg, 0.74 mmol) fueron agitados en DMSO (8.5 mL) bajo vacío durante 20 minutos. El matraz fue purgado con argón y la mezcla fue calentada a 90°C durante 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla fue diluida con salmuera, y la solución acuosa fue extraída con  $CH_2Cl_2$  (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con water (3 x 20 mL), con secado con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (columna 40+M Biotage,  $CH_2Cl_2/(80:18:2 CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH)$ , 100:0 a 80:20) proveyó el compuesto del título (0.98 g, 57%) en forma de un aceite amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 12.6, 2.5$  Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

b) 4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona

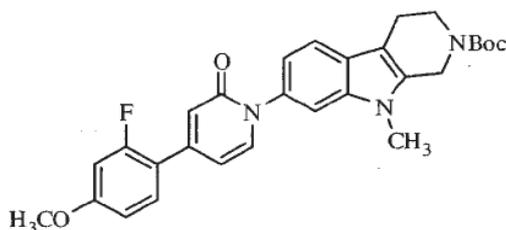


Fórmula química:  $C_{12}H_{10}FNO_2$

Masa exacta: 219,07

Peso molecular: 219,21

- 5 4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-metoxipiridina (1.34 g, 5.72 mmol) fue agitada en ácido clorhídrico concentrado (25.5 mL) a refljo durante 18 horas. La reacción fue enfriada a 0 °C y neutralizada con NaOH sólido. Los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración y secados bajo vacío para obtener el compuesto del título (1.09 g, 87%) en forma de un sólido marrón claro:  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.52-7.38 (m, 2H), 6.97-6.85 (m, 2H), 6.42-6.33 (m, 2H), 3.80 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  220  $[M + H]^+$ .
- 10 c) 7-(4(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-2(1H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo

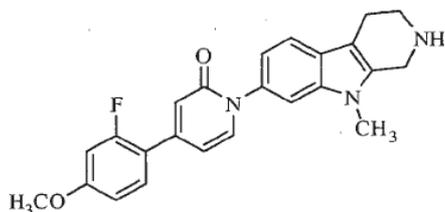


Fórmula química:  $C_{29}H_{30}FN_3O_4$

Masa exacta: 503,22

Peso molecular: 503,56

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 133 (etapa b), pero sustituyendo 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (359 mg, 1.64 mmol) por 4-benciloxipiridona, el compuesto del título (288 mg, 41%) fue preparado en forma de una espuma amarilla:  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.55 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J = 6.9, 2.5$  Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.51-6.50 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 5H), 2.74-2.72 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).
- 20 d) 4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



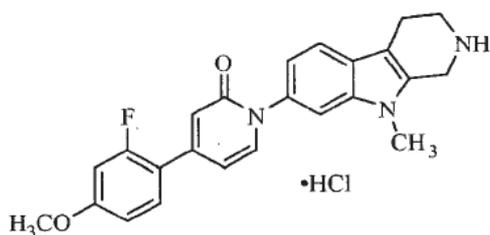
Fórmula química:  $C_{24}H_{22}FN_3O_2$

Masa exacta: 403,17

Peso molecular: 403,45

Se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL) a una solución de *tert*-butil-7(4(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-2(1*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato (0.28 g, 0.56 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) bajo Argon y se agitó durante 1 h. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue sometido a partición entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica fue removida, y la fase acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. HPLC preparativa (Fenomenex Luna C18 (2), 250.0 x 50.0 mm, 10 micrón, H<sub>2</sub>O con 0.05% TFA y CH<sub>3</sub>CN con 0.05% TFA) proveyó el compuesto del título (87 mg, 39%) en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.66 (m, 2H); ESI MS *m/z* 404 [M + H]<sup>+</sup>.

e) 4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 439,15

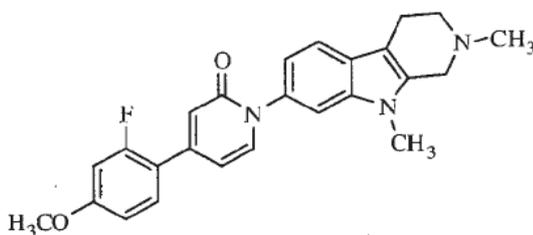
Peso molecular: 439,91

Una solución de 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (80 mg, 0.20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.6 mL) fue tratada con HCl 1.0 M anhidro en diel éter (0.22 mL, 0.22 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, y luego los sólidos fueron recolectados por filtración y secados para producir el compuesto del título (68 mg, 77%) en forma de un sólido amarillo: mp 290-292 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.54 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H); ESI MS *m/z* 404 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 14.6 min.

Ejemplo 136

Preparación de 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona



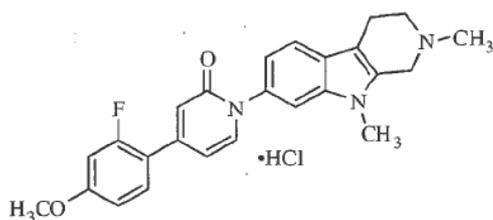
Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 417,19

Peso molecular: 417,48

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 134 (etapa a), pero sustituyendo 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (57 mg, 0.14 mmol) por (4-benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona, el compuesto del título (35 mg, 59%) was proveyó en forma de un sólido blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (m, 5H), 2.74-2.70 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).

b) 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(2-fluoro-4-etoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 453,16

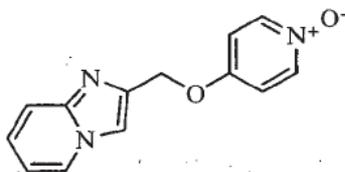
Peso molecular: 453,94

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 134 (etapa b), pero sustituyendo 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona (35 mg, 0.84 mmol) por (4-benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona, el compuesto del título (33 mg, 87%) was proveyó en forma de un sólido amarillo: mp 290-294 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.71 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.07-3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 3H); ESI MS *m/z* 418 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 97.0% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 14.0 min.

#### Ejemplo 137

20 Preparación de 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)piridina 1-óxido



Fórmula química: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

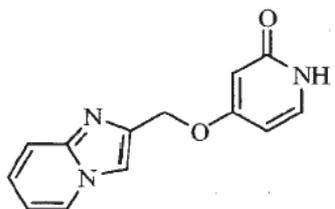
Masa exacta: 241,09

Peso molecular: 241,25

30 Se disolvió parcialmente imidazo[1,2-*a*]piridina-2-ilmetanol (3.01 g, 20.3 mmol) en dioxano/DMF 5:1 (30 mL) y la suspensión resultante fue agregada lentamente a una suspensión en agitación de NaH (60% en aceite mineral, 0.812 g, 16.9 mmol) en dioxano (29 mL). La mezcla resultante fue calentada a 60 °C durante 15 minutos. Se agregó 4-cloropiridina-N-óxido (1.5 g, 11.5 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada durante 1 hora a 110 °C. al enfriar, la mezcla fue diluida con cloruro de

metileno y una solución de NH<sub>4</sub>OH al 20% en MeOH. La suspensión resultante fue filtrada a través de una capa de sílica gel usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) y MeOH/NH<sub>4</sub>OH 4:1 al 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL). El filtrado fue recolectado y concentrado bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (columna ISCO de 120 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 100:0 a 0:100 por 60 min) proveyó el compuesto del título (1.5 g, 30%) en forma de un sólido naranja-marrón: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.42 (m, 1H), 8.24-8.22 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 9.1, 0.7 Hz, 1H) 7.37-7.32 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 5.37 (s, 2H).

b) 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)piridina-2(1*H*)-ona



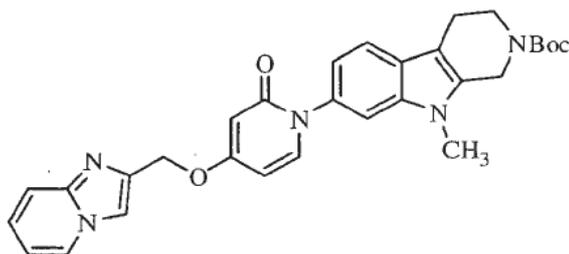
Fórmula química: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 241,09

Peso molecular: 241,25

Se calentó 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)piridina 1-óxido (1.50 g, 6.25 mmol) a 140 °C en anhídrido acético (18 mL) durante 2 horas. La mezcla fue concentrada y calentada a 80 °C durante 2 horas en MeOH/ H<sub>2</sub>O 1:1 (50 mL). La solución negra resultante fue concentrada. El material fue entonces disuelto parcialmente en *i*PrOH (20 mL). Se agregó Et<sub>2</sub>O (70 mL) y la mezcla se dejó asentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración y lavados con Et<sub>2</sub>O para producir el compuesto del título (951 mg, 63%) en forma de un sólido marrón oscuro: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.08 (br s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.89-5.87 (m, 2H), 5.14 (s, 2H).

c) 7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-2-oxipiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química: C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

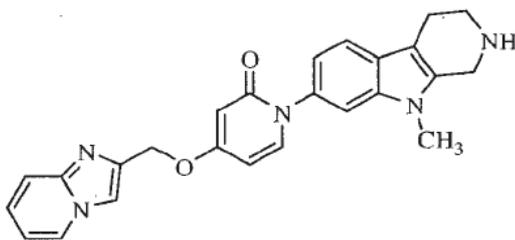
Masa exacta: 525,24

Peso molecular: 525,60

7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (0.328 g, 0.898 mmol), 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)piridina-2(1*H*)-ona (0.240 g, 0.998 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.358 g, 1.09 mmol) fueron suspendidos en DMSO (4.0 mL), y se burbujeó argón a través del sistema durante 10 minutos. Se agregaron 8-hidroxiquinolina (43.4 mg, 0.299 mmol) y yoduro de cobre (228 mg, 1.20 mmol), y la suspensión resultante fue colocada bajo vacío durante 15 minutos. The system was flushed con argón. El proceso de evacuación/purga con argón fue repetido un total de tres veces. La mezcla de reacción fue calentada a 130 °C durante 18 h bajo Argón. La mezcla fue enfriada, y se agregó una solución de 20% NH<sub>4</sub>OH en MeOH (40 mL). La mezcla resultante fue agitada durante 1 h. La mezcla fue diluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y filtrada a través de una capa de sílica gel. El filtrado fue recolectado y se sometió a concentración. El residuo fue diluido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavado con

salmuera (3 x 25 mL), con secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se sometió a concentración bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna (80 g ISCO column, (1:1 hexanos/ EtOAc)/(80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), 80:20 a 0:100:0 por 10 volúmenes de columna y luego mantenido por 8 volúmenes de columna) dio el compuesto del título (0.190 g, 40%) en forma de una espuma amarilla: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.64 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); ESI MS *m/z* 526 [M + H]<sup>+</sup>.

d) 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



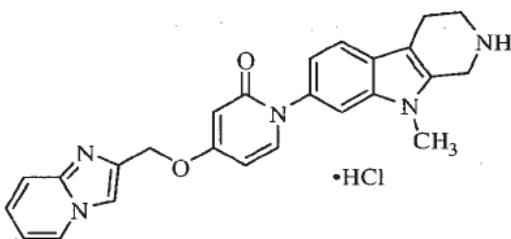
Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 425,19

Peso molecular: 425,48

Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 135 (etapa d), but substituting *tert*-butil-7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato (190 mg, 362 μmol) por *tert*-butil-7-(4(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-2(1*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato, el compuesto del título (0.105 g, 68%) fue preparado en forma de una película amarilla: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45-8.43 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.29 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 426 [M + H]<sup>+</sup>.

e) 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona -clorhidrato



Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 461,16

Peso molecular: 461,94

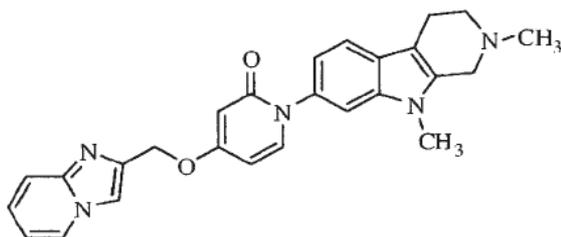
Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 134 (etapa b), pero substituyendo 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (102 mg, 0.240 mmol) por (4-benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona, el compuesto del título (95 mg, 86%) fue preparado en forma de un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.81 (d, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H),

6.23 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.14-3.12 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  426  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) 98.5% (AUC),  $t_R = 9.2$  min.

## Ejemplo 138

5 Preparación de 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química:  $C_{26}H_{25}N_5O_2$

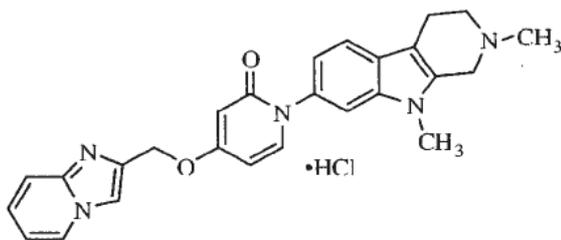
Masa exacta: 439,20

Peso molecular: 439,51

10

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 134 (etapa a), pero sustituyendo 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (57 mg, 0.14 mmol) por (4-benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona, el compuesto del título (25 mg, 62%) fue preparado en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 7H), 6.95 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.10 (dd,  $J = 7.5, 2.5$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H).

b) 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{26}H_{26}ClN_5O_2$

Masa exacta: 475,18

Peso molecular: 475,97

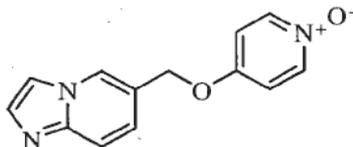
20

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 134 (etapa b), pero sustituyendo 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona (25 mg, 0.056 mmol) por (4-benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona, el compuesto del título (27 mg, 98%) fue preparado en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.91 (br s, 1H), 8.86 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 1H), 6.15-6.11 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.77 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J = 14.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.99 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  440  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) 97.1% (AUC),  $t_R = 9.8$  min.

## Ejemplo 139

Preparación de 1-(2,9-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil) benciloxi)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

a) 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoxi)piridina 1-óxido



Fórmula química: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 241,09

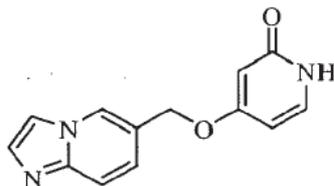
Peso molecular: 241,25

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 137 (etapa a), pero sustituyendo imidazo[1,2-*a*]piridina-6-ilmetanol (2.91 g, 19.6 mmol) por imidazo[1,2-*a*]piridina-2-ilmetanol, el compuesto del título (1.69 g, 42%) fue preparado en forma de un aceite de color naranja: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.60-7.59 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.18 (s, 2H).

10

b) 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoxi)piridina-2(1*H*)-ona



Fórmula química: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 241,09

Peso molecular: 241,25

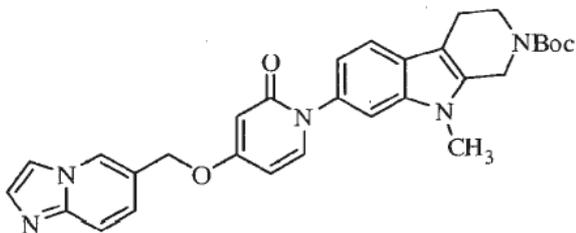
15

4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoxi)piridina 1-óxido (1.69 g, 7.04 mmol) fue calentado a 140 °C en anhídrido acético (20 mL) durante 4 horas. La mezcla fue concentrada y calentada a 80 °C durante 3 horas en una mezcla de MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (50 mL). La solución resultante fue concentrada. El residuo fue disuelto parcialmente en *i*PrOH (75 mL). Se agregó Et<sub>2</sub>O (200 mL) y la mezcla se dejó asentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración, lavados con Et<sub>2</sub>O y secados bajo presión reducida. Los sólidos fueron sometidos de nuevo a *i*PrOH y Et<sub>2</sub>O, y los sólidos fueron removidos por filtración. El filtrado fue concentrado para producir el compuesto del título (0.47 g, 28%) en forma de un sólido marrón oscuro: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.60 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.18 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H).

20

c) 7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

25

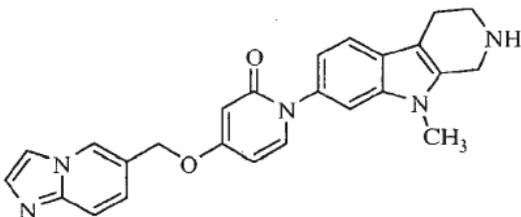


Fórmula química:  $C_{30}H_{31}N_5O_4$

Masa exacta: 525,24

Peso molecular: 525,60

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 133 (etapa b), pero sustituyendo 4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)piridina-2(1*H*)-ona (218 mg, 0,901 mmol) por 4-benciloxipiridona, el compuesto del título (112 mg, 26%) fue preparado en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J$  = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.11 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J$  = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 5.06-5.04 (m, 2H), 4.70-4.57 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).
- 10 d) 4-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

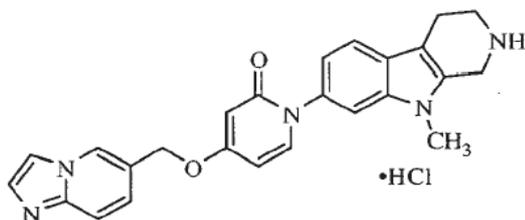


Fórmula química:  $C_{25}H_{23}N_5O_2$

Masa exacta: 425,19

Peso molecular: 425,48

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 135 (etapa d), pero sustituyendo 7-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo (112 mg, 0,213 mmol) por 7-(4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-2(1*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-2(9*H*)-carboxilato de tert-butilo, the crude title compound fue preparado. HPLC preparativa (Fenomenex Luna C18 (2), 250.0 x 21.2 mm, 10 micrón,  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.05% TFA y  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0.05% TFA) produjo el compuesto del título (12 mg, 13%) as an offwhite film:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.26 (m, 1H superposición con el solvente), 7.22 (dd,  $J$  = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J$  = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.11 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J$  = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.17 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H).
- 20 e) 4-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato

Fórmula química: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 461,16

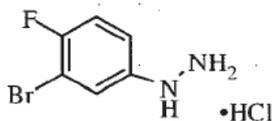
Peso molecular: 461,94

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 134 (etapa b), pero sustituyendo 4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (12 mg, 0.028 mmol) por 4-(benciloxi)-1-(9-(difluorometil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona, el compuesto del título (14 mg, 100%) fue preparado en forma de un sólido amarillo claro: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.55 (br s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.97 (t, J = 5.7 Hz, 2H); ESI MS m/z 426 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) >99% (AUC), t<sub>R</sub> = 9.7 min.

## Ejemplo 140

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(8-fluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato

a) (3-Bromo-4-fluorofenil)butizina clorhidrato



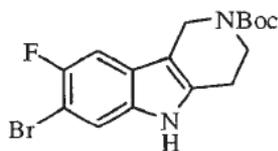
- 15 Fórmula química: C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>BrClFN<sub>2</sub>

Masa exacta: 239,95

Peso molecular: 241,49

- 20 Se agregó gota a gota una solución de nitrito de sodio (4.2 g, 60 mmol) a una mezcla de 3-bromo-4-fluoroanilina (11.2 g, 58.9 mmol) y HCl concentrado (30 mL, 0.36 M) a 0 °C durante 30 minutos. La solución clara resultante fue agitada durante 45 minutos, y se agregó una solución de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (27 g, 120 mmol) en HCl concentrado (30 mL) gota a gota a 0 °C durante 1.5 horas. La mezcla fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante fue recolectado por filtración y cristalizado desde etanol para proveer el compuesto del título (6.2 g, 42 %) en forma de un polvo amarillo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.24 (s, 3H), 8.42 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H).

- 25 b) 7-Bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato



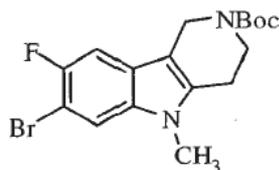
Fórmula química:  $C_{16}H_{18}BrFN_2O_2$

Masa exacta: 368,05

Peso molecular: 369,23

- 5 Una mezcla de (3-bromo-4-fluorofenil)butizina clorhidrato (3.0 g, 12 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2.48 g, 12.5 mmol) y HCl concentrado (6.0 mL, 72 mmol) en etanol (40 mL) fue agitado durante 18 horas a reflujo. El solvente fue retirado bajo presión reducida, el residuo fue suspendido en diclorometano (50 mL) y se agregaron di-*tert*-butilo dicarbonato (3.3 g, 15 mmol) y trietilamina (2.1 mL, 30 mmol). La mezcla fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución clara resultante fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 1:0 a 1:1) para producir el compuesto del título (0.9 g, 20%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.94 (br s, 1H), 7.45 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.56 (br s 2H), 3.81 (br m 2H), 2.81 (br m 2H), 1.57 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  369  $[M + H]^+$ .

c) 7-bromo-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo



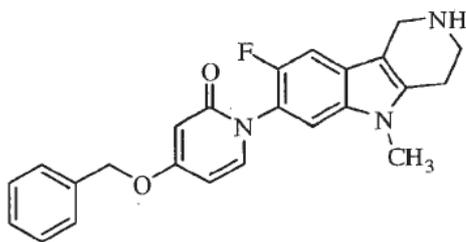
Fórmula química:  $C_{17}H_{20}BrFN_2O_2$

Masa exacta: 382,07

Peso molecular: 383,26

- 15 Se agregó hidruo de sodio (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 150 mg, 3.66 mmol) a una solución de 7-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (0.9 g, 2.44 mmol) en 20 ml de DMF, y la mezcla fue agitada durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se agregó yodometano (0.25 mL, 3.66 mmol) y la suspensión resultante fue agitada durante 2 horas. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida hasta  $\sim 1/3$  de volumen inicial y tratada con agua (20 mL). El precipitado resultante fue recolectado por filtración, lavado secuencialmente con agua y dietiléter y secado bajo vacío para producir el compuesto (0.75 g, 83%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.45 (br s, 2H), 3.81 (br m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.78 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  383  $[M + H]^+$ .

d) 4-(Benciloxi)-1-(8-fluoro-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

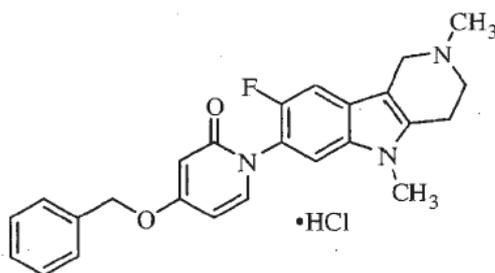


Fórmula química:  $C_{24}H_{22}FN_3O_2$

Masa exacta: 403,17

Peso molecular: 403,45

- 5 7-bromo-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (720 mg, 1.88 mmol), 4-benciloxipiridona (380 mg, 1.9 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (680 mg, 2.1 mmol) fueron suspendidos en DMSO (8.0 mL) y la suspensión resultante fue desgasificada durante 15 minutos. El sistema fue purgado con Ar. Luego se agregó 8-hidroxiquinolina (87 mg, 0.60 mmol) y yoduro de cobre (114 mg, 0.599 mmol). El proceso de desgasificación/purga con Ar fue repetido dos veces más y la mezcla de reacción se calentó a 133 °C durante 18 horas bajo argón. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con solución al 15% de hidróxido de amonio concentrado en metanol (25 mL) y agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción fue diluida adicionalmente con diclorometano (75 mL). La solución fue filtrada a través de sílica gel y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con  $CH_2Cl_2$  y lavado con  $H_2O$  (25 mL) y salmuera (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con  $Na_2SO_4$  y se sometió a concentración hasta sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, (1:1 hexanos/EtOAc)/(10:1:0.1 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado), 1:0 a 0: 1) para producir 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo crudo (280 mg) en forma de un aceite amarillo. Este aceite fue disuelto en diclorometano (3 mL) y se agregó TFA (1 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, concentrada y secada bajo vacío durante la noche para proveer el compuesto del título (200 mg), el cual fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: ESI MS  $m/z$  404  $[M + H]^+$ .
- 20 e) 4-(Benciloxi)-1-(8-fluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $C_{25}H_{25}ClFN_3O_2$

Masa exacta: 453,16

Peso molecular: 453,94

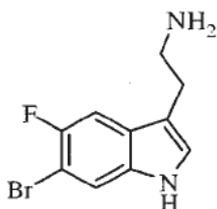
- 25 A una solución de 4-(benciloxi)-1-(8-fluoro-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0.26 mmol) en diclorometano/ácido acético (1% ácido acético, 10 mL) fueron agregados secuencialmente formaldehído (37% solución acuosa, 22 mL, 0.74 mmol) y  $NaBH(OAc)_3$  (316 mg, 1.49 mmol). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en  $CH_2Cl_2$ . La capa orgánica fue lavada con  $H_2O$  y LiCl acuoso al 5%, con secado con  $Na_2SO_4$ , seguido por filtración y concentración. Puriación por cromatografía instantánea (sílica gel,  $CH_2Cl_2$ /(10:1:0.1  $CH_2Cl_2$ /MeOH/ $NH_4OH$ ), 0:1 a 1:1) dio 4-(benciloxi)-1-(8-fluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (78 mg, 38%) en forma de un sólido amarillo. La base libre fue convertida en la sal de HCl usando 1.25M HCl en metanol proveyendo el compuesto del título (75 mg, 95%) as a off-white solid:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.53-7.33 (m, 7H), 7.27 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.8$ ,
- 30

2.4 Hz, 1H), 6.10 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.64 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  418  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) 95.7% (AUC),  $t_R = 14.5$  min.

## Ejemplo 141

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(6-fluoro-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato.

## 5 a) 2-(6-Bromo-5-fluoro-1H-indol-3-il)etanamina



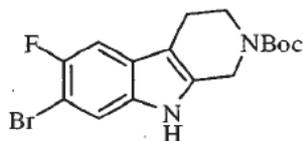
Fórmula química:  $C_{10}H_{10}BrFN_2$

Masa exacta: 256,00

Peso molecular: 257,10

10 Se agregó 4,4-Dietoxibutan-1-amina (4.72 g, 29.3 mmol) a (3-bromo-4-fluorofenil)butizina clorhidrato (6.4 g, 27 mmol). La mezcla resultante en un matraz de fondo redondo abierto fue colocada en un baño de aceite precalentado a 180 °C. La mezcla fue agitada a 180 °C durante 2.5 horas y luego enfriada a 120 °C. se agregó metanol (300mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión resultante fue filtrada a través de una capa de sílica gel, y la sílica gel fue lavada entonces con metanol (5 x 300 mL). Las fracciones de metanol combinadas fueron concentradas bajo vacío para proveer el compuesto crudo del título (8.1 g) en forma de un sólido amarillo, el cual fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: ESI MS  $m/z$  257  $[M + H]^+$ .

15 b) 7-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{16}H_{18}BrFN_2O_2$

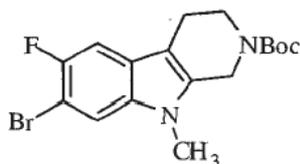
Masa exacta: 368,05

20 Peso molecular: 369,23

Se agregó ácido glicólico (8.6 g, 95 mmol) a una solución de 2-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-3-il)etanamina (8.1 g 31 mmol) en HCl 2 N (150 ml), y el pH de la solución resultante fue ajustado a pH 3.5 con solución de NaOH 6 N. la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución fue ajustada a pH 5.5 con solución de NaOH 6 N. el precipitado resultante fue recolectado por filtración y secado bajo vacío para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo fue suspendido en HCl 2 N (100 mL), y la mezcla resultante fue agitada a reflujo durante 4.5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y ajustada a pH 10 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio 2 N. el precipitado resultante fue recolectado por filtración y se cado bajo vacío para producir una mezcla cruda de 7-bromo-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y 6-bromo-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (2.0 g, 23%) en forma de un sólido amarillo. La mezcla (1.9 g, 7.1 mmol) fue suspendida en diclorometano (100 mL) y se agregó carbonato de di-tert-butilo (1.85 g, 8.7 mmol), seguido por la adición de DMAP (100 mg, 0.82 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado dos veces cromatografía de

columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 0:1 a 1:1) para producir el compuesto del título (300 mg, 12%) as a pale yellow solid:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.75 (br m, 2H), 2.73 (br m, 2H), 1.56 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  369  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

c) 7-bromo-6-fluoro-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo



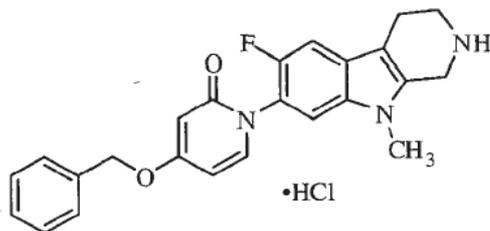
Fórmula química:  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrFN}_2\text{O}_2$

Masa exacta: 382,07

Peso molecular: 383,26

Se agregó hidruído de sodio (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 25 mg, 0.60 mmol) a una solución de 7-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 0.40 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó yoduro de metilo (230 mg, 0.16 mL, 0.60 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida hasta aproximadamente 1/3 del volumen inicial y tratada con agua (20 mL). El precipitado resultante fue recolectado por filtración, lavado con agua y dietil éter y secado bajo vacío para producir el compuesto del título (140 mg, 91%) en forma de un polvo amarillo: ESI MS  $m/z$  383  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

d) 4-(Benciloxi)-1-(6-fluoro-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona clorhidrato



Fórmula química:  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_2$

Masa exacta: 439,15

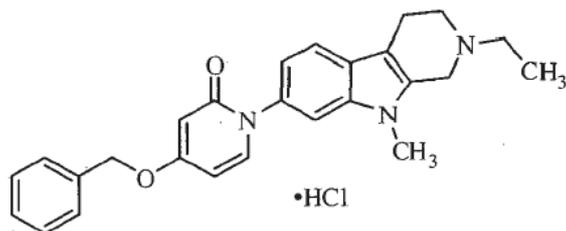
Peso molecular: 439,91

7-bromo-6-fluoro-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de tert-butilo (160 mg, 0.40 mmol), 4-benciloxipiridona (80 mg, 0.33 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (390 mg, 0.38 mmol) fueron suspendidos en DMSO (8.0 mL) y desgasificados bajo vacío durante 15 min. Y se burbujó argón a través del sistema durante con Ar, y se agregaron 8-hidroxiquinolina (30 mg, 0.18 mmol) y yoduro de cobre (80 mg, 0.40 mmol). El proceso de desgasificación/purga con argón fue repetido dos veces y la mezcla de reacción fue calentada a  $133^\circ\text{C}$  durante 18 horas bajo argón. La mezcla fue enfriada, diluida con solución al 15% de hidróxido de amonio concentrado en metanol (25mL) y agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción fue diluida adicionalmente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75mL) y filtrada a través de sílica gel concentrada. El concentrado fue diluido con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y lavado con  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) y salmuera (3 x 50mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , seguido por filtración y concentración bajo presión reducida hasta sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, (1:1 hexanos/EtOAc)/(10:1:0.1 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado), 1:0 a 0:1) para producir 75 mg de material crudo que contenía el producto deseado. La mezcla cruda fue disuelta en una mezcla de diclorometano and metanol (1:1,5 mL), tratada con TFA (2 mL) y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue neutralizado por cromatografía de intercambio iónico (columna SCX-2, 5g). La purificación por TCL preparativa (sílica gel, 10:1:0.1 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) proveyó la base libre del compuesto del título

(12 mg, 10%) en forma de una espuma blanca: ESI MS m/z 404 [M + H]<sup>+</sup>. La base libre fue disuelta en metanol (25 mL) y se trató con una solución de HCl (1.25 M en metanol, 0.1 mL, 0.13 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a sonicación durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada, y el residuo resultante fue liofilizado desde agua (5 mL) para producir el compuesto del título (14 mg, 8%) en forma de un polvo blanco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.56 (br s, 2H), 7.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 6H), 6.14-6.12 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (br m, 2H), 2.94 (m, 2H); ESI MS m/z 404 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 95.7% (AUC), *t*<sub>R</sub> = 14.8 min

## Ejemplo 142

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2-etil-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

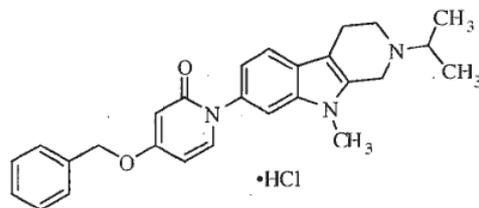
Masa exacta: 449,19

Peso molecular: 449,97

A una solución de 4-(benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato (120 mg, 0.28 mmol) en diclorometano/ácido acético (ácido acético al 1%, 10 mL) se agregaron secuencialmente acetaldehído (0.50 mL, 13 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.0 g, 4.7 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica gel sílica gel, (1:1 hexanos/EtOAc)/(10:1:0.1 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado), 1:0 a 0: 1) para proveer 4-(benciloxi)-1-(2-etil-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (120 mg, 72%) en forma de un sólido blanco. La base libre fue convertida en la sal de HCl usando 1.25 M HCl en metanol, proveyendo el compuesto del título (120 mg, 95%) en forma de un sólido blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54-7.34 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.45-3.18 (4H, superposición con el pico del solvente), 3.26 (br m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.33 (br m, 3H); ESI MS m/z 414 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 95.7% (AUC), *t*<sub>R</sub> = 14.6 min.

## Ejemplo 143

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2-isopropil-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

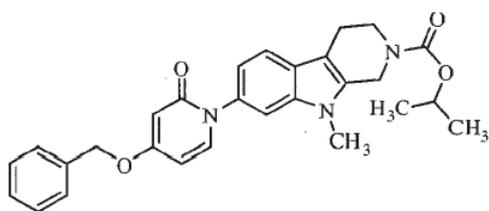
Masa exacta: 463,20

Peso molecular: 464,00

Se agregó 2-Bromopropano (1.5 mL, 16 mmol) a una mezcla de 4-(benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona clorhidrato (138 mg, 0.327 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 g, 3.7 mmol) en acetonitrilo (25 mL). La mezcla fue agitada a 55 °C durante 72 horas. La mezcla resultante fue enfriada, y el precipitado filtrado. El licor madre fue concentrado bajo vacío. El residuo fue purificado por TLC preparativa (sílica gel, diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) 10:1:0.1) para producir 4-(benciloxi)-1-(2-isopropil-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona. La base libre fue convertida en la sal de HCl usando 1.25 M HCl en metanol para proveer el compuesto del título (26 mg, 19%) en forma de un sólido blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.50 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.52-7.38 (m, 6H), 7.01 (dd, *J* = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.18-2.98 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 6H); ESI MS *m/z* 428 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 95.7% (AUC), *t*<sub>R</sub> = 15.1 min.

## Ejemplo 144

Preparación de 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de isopropilo



Fórmula química: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

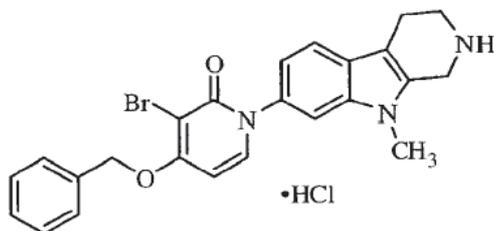
Masa exacta: 471,22

Peso molecular: 471,55

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 143, el compuesto del título (12 mg, 8%) fue obtenido como un segundo producto en forma de un polvo blancuzco después de liofilización con acetonitrilo/agua: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50-7.32 (m, 7H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 3.79 (br m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 6H); ESI MS *m/z* 472 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 95.7% (AUC), *t*<sub>R</sub> = 19.9 min.

## Ejemplo 145

Preparación de 4-(Benciloxi)-3-bromo-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridina-2(1*H*)-ona clorhidrato



Fórmula química: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masa exacta: 499,07

Peso molecular: 500,82

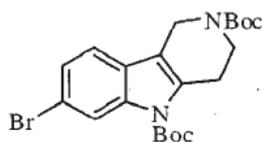
2-Bromopropano (0.25 mL, 2.7 mmol) se agregó a una solución de 4-(benciloxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona en DMSO (5 mL). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 55 °C durante 3 d. La mezcla fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio y extraída con diclorometano (3 x 50 mL). Las fases orgánicas

combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, con secado con sulfato de sodio y se sometió a concentración bajo presión reducida. La purificación por TCL preparativa (sílica gel, 10:1:0.1 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) proveyó la base libre del compuesto del título. La base libre fue convertida en la sal de HCl usando 2.5 M HCl en metanol para producir, después de liofilización con acetonitrilo/agua, el compuesto del título (15 mg, 14%) en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.53-7.30 (m, 6H), 7.05 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.22-3.02 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  465  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC (Método A) 95.7% (AUC),  $t_R = 15.3$  min.

## Ejemplo 146

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato

a) 7-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di-tert-butilo

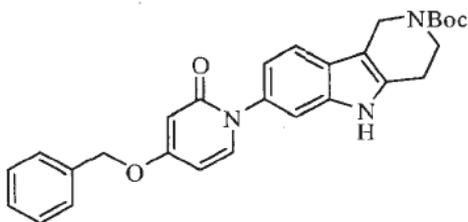
Fórmula química:  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 

Masa exacta: 450,12

Peso molecular: 451,35

A una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (1.00 g, 2.85 mmol), Boc<sub>2</sub>O (683 mg, 3.13 mol) y trietilamina (0.73 mL, 5.7 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) a temperatura ambiente se agregó DMAP (50 mg, 0.41 mmol) y la reacción transcurrió durante 18 horas. La mezcla fue lavada con HCl 0.5 N y la fase orgánica fue removida, secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada y concentrada hasta sequedad. El producto crudo del título (1.25 g, 98%) fue recuperado en forma de un aceite de color naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (br s, 1H), 7.34 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.25$  Hz, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.07 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

b) 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo

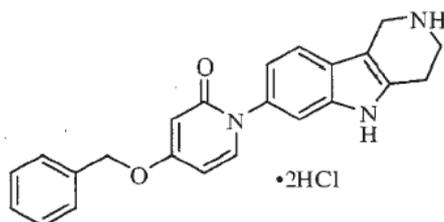
Fórmula química:  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 

Masa exacta: 471,22

Peso molecular: 471,55

Preparado a partir de 7-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di-tert-butilo (1.24 g, 2.72 mmol) y 4-benciloxipiridona (547 mg, 2.72 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (etapa c). La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 100:0 a 80:20 a 50:50 a 25:75 y luego 0:100) dio el compuesto del título (155 mg, 10%) en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.40 (br s, 1H), 7.44-7.38 (m, 5H), 7.30 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.82 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 6.12-6.09 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.70 (br m, 2H), 2.54 (br m, 2H), 1.50 (s, 9H).

c) 4-(Benciloxi)-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato



Fórmula química:  $C_{23}H_{23}Cl_2N_3O_2$

Masa exacta: 443,12

Peso molecular: 444,35

5

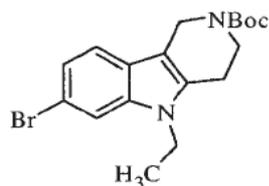
Preparado a partir de 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 0.32 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (etapa d). La purificación por cromatografía de columna (columna 4 g ISCO que eluye con cloruro de metileno y una mezcla metanol/amoniaco (10:1); gradiente 100% de cloruro de metileno a 85% de cloruro de metileno durante 30 min) proveyó la base libre en forma de un sólido amarillo. Este fue convertido en el bis-Sal de HCl (HCl 2N/Et<sub>2</sub>O en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proveyendo el compuesto del título (36 mg, 26%) en forma de un sólido amarillo: mp 240 °C dec.; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 372 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 95.0% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12.2 min.

10

15 Ejemplo 147

Preparación de 4-(Benciloxi)-1-(5-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona diclorhidrato

a) 7-bromo-5-etil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



Fórmula química:  $C_{18}H_{13}BrN_2O_2$

Masa exacta: 378,09

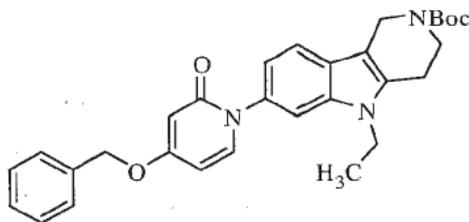
20

Peso molecular: 379,29

Preparado a partir de 7-bromo-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1.43 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (etapa b). Esto proveyó el compuesto del título (520 mg, 96%) en forma de un sólido amarillo/naranja: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.96 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (br m, 2H), 2.71 (br m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

25

b) 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-etil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de tert-butilo



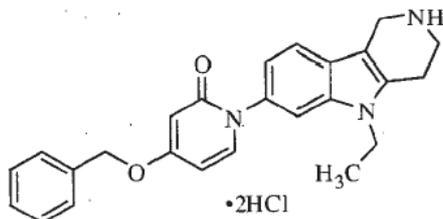
Fórmula química:  $C_{30}H_{33}N_3O_4$

Masa exacta: 499,25

Peso molecular: 499,60

- 5 Preparado a partir de 7-bromo-5-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1.32 mmol) y 4-benciloxipiridona (265 mg, 1.32 mmol), de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (etapa c). La purificación por cromatografía de columna (sílica gel, hexanos/EtOAc, 100:0 a 80:20 a 50:50 a 25:75 y luego 0:100) dio el compuesto del título (317 mg, 48%) en forma de un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 5H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.10-6.03 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.66 (br s, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.86 (br m, 2H), 2.84 (br m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

c) 4-(Benciloxi)-1-(5-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona diclorhidrato



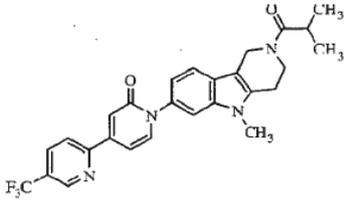
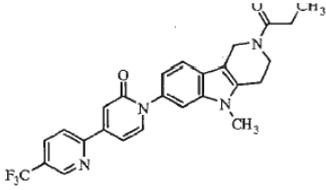
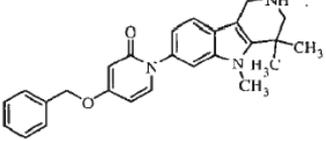
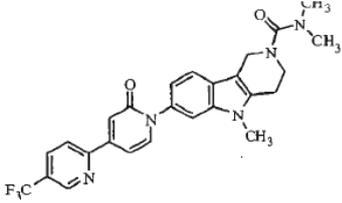
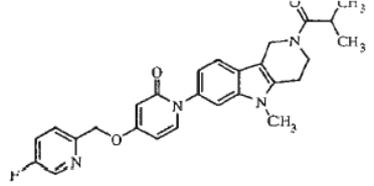
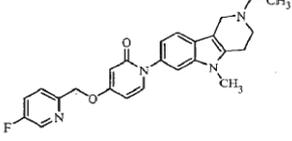
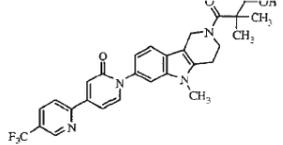
Fórmula química:  $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2$

Masa exacta: 471,15

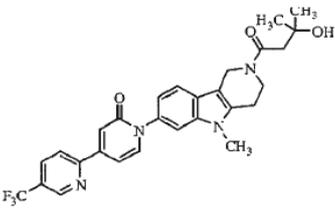
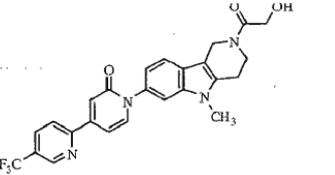
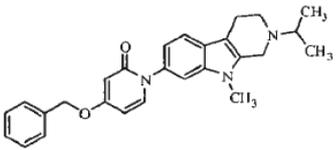
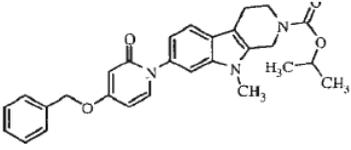
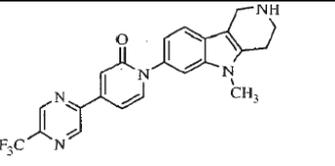
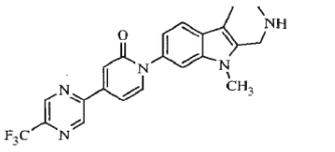
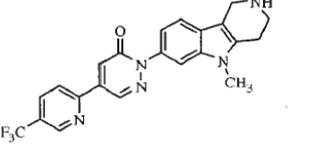
Peso molecular: 472,41

- 15 Preparado a partir de 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de tert-butilo (315 mg, 0.631 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (etapa d) proveyendo el compuesto del título (207 mg, 74%) en forma de un sólido amarillo: mp 176-181 °C;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 5H), 7.09 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 7.5, 2.3$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.68 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); ESI MS  $m/z$  400  $[M + H]^+$ ; HPLC (Método A) >99% (AUC),  $t_R = 13.2$  min.

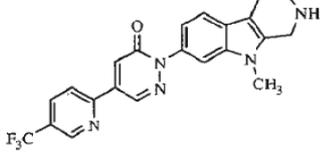
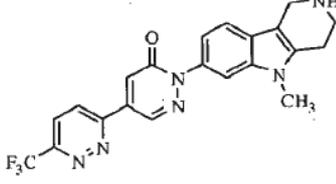
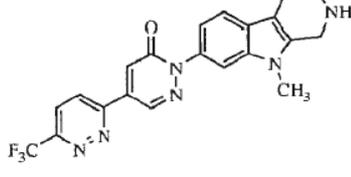
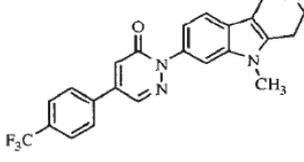
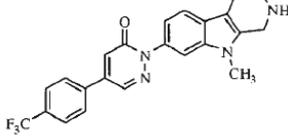
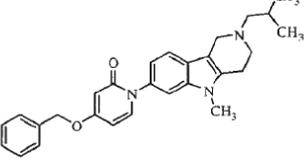
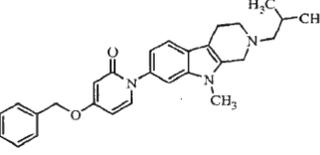
De acuerdo con realizaciones adicionales de la invención, se proveen los siguientes compuestos, los cuales pueden ser sintetizados por analogía con los métodos mostrados y descritos anteriormente:

Nombre	Estructura
1-(2-Isobutiril-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	
1-(5-Metil-2-propionil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(Benciloxi)-1-(4,4,5-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
N,N,5-Trimetil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida	
4-((5-Fluoropiridin-2-il)metoxi)-1-(2-isobutiril-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
1-(2-Etil-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2(1H)-ona	
1-(2-(3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	

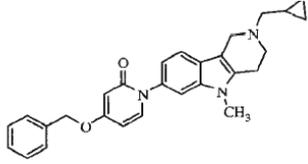
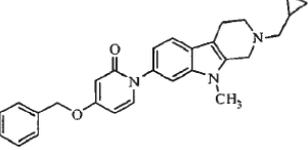
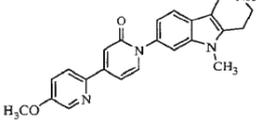
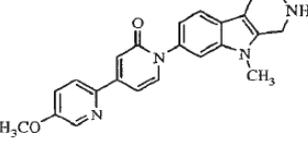
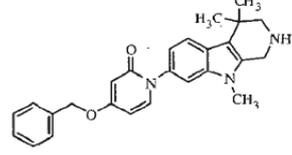
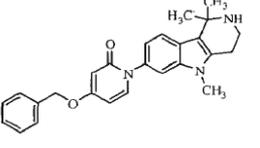
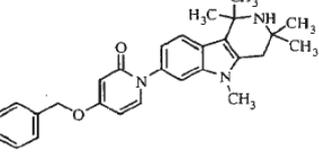
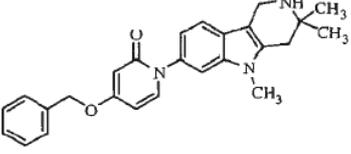
(continuación)

Nombre	Estructura
1-(2-(3-Hidroxi-3-metilbutanoil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	
1-(2-(2-Hidroxiacetil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(Benciloxi)-1-(2-isopropil-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
Isopropilo 7-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato	
1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona	
1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona	
2-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona	

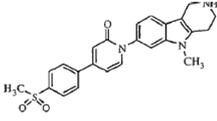
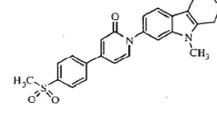
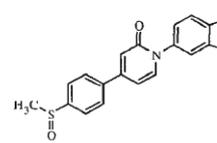
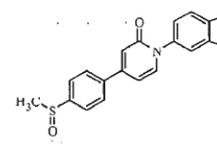
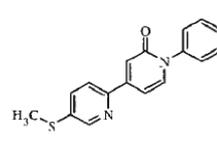
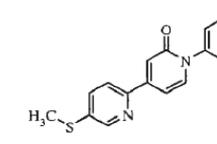
(continuación)

Nombre	Estructura
2-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-5-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona	
2-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-5-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridazin-3(2H)-ona	
2-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-5-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridazin-3(2H)-ona	
2-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3(2H)-ona	
2-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3(2H)-ona	
4-(Benciloxi)-1-(2-isobutil-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(Benciloxi)-1-(2-isobutil-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	

(continuación)

Nombre	Estructura
4-(Benciloxi)-1-(2-(ciclopropilmetil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(Benciloxi)-1-(2-(ciclopropilmetil)-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(5-Metoxipiridin-2-il)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(5-Metoxipiridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(Benciloxi)-1-(4,4,9-trimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(Benciloxi)-1-(1,1,5-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(Benciloxi)-1-(1,1,3,3,5-pentametil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(Benciloxi)-1-(3,3,5-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	

(continuación)

Nombre	Estructura
1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona	
1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona	
1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-(metilsulfinil)fenil)piridin-2(1H)-ona	
1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(metilsulfinil)fenil)piridin-2(1H)-ona	
1-(5-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(metilthio)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	
1-(9-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-(metilthio)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	

Ensayo I de enlazamiento para el receptor de la hormona concentradora de melanina humana (MCH<sub>1</sub>)

- 5 La evolución de la afinidad de los compuestos por el receptor de la MCH<sub>1</sub> humana fue lograda en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) en ensayos de enlazamiento con radioligandos, como se describe en MacDonald et al., "Molecular characterization of the melanin-concentrating hormone/receptor complex: identification of critical residues involved in binding and activation", Mol Pharmacol., 58:217 (2000). Se incubaron homogenizados de membranas de células (5 mg de proteína) durante 60 minutos a 22°C con [<sup>125</sup>I] [Phe<sup>13</sup>, Tyr<sup>19</sup>]-MCH 0.1 nM en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un regulador que contiene Hepes/Tris 25 mM (pH 7.4), MgCl<sub>2</sub> 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM y albumina de suero bovino (BSA) al 0.5%. El
- 10 enlazamiento no específico fue determinado en la presencia de MCH 0.1 μM. Después de la incubación, las muestras fueron filtradas rápidamente bajo vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard), y enjuagada varias veces con una regulador enfriado con hielo que contenía Hepes/Tris 25 mM (pH 7.4), NaCl 500 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 5mM y BSA al 0.1% utilizando un recolector de células de 96 muestras (Unifilter, Packard). Los filtros fueron secados, y luego contada su radioactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) utilizando un coctel de centelleo (Microscint 0, Packard).
- 15 Los resultados se expresan como un porcentaje de inhibición del enlace específico del radioligando de control. El valor de IC<sub>50</sub> (concentración que produce una inhibición máxima de la mitad del enlazamiento específico del control) y si el

coeficiente de Hill ( $nH$ ) fueron determinados por análisis de regresión no lineal de la curva de competición utilizando el ajuste de curva de la ecuación de Hill. La constante de inhibición ( $K_i$ ) fue calculada a partir de la ecuación de Cheng Prusoff: ( $K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$ ), en donde  $L$  = concentración de radioligando en el ensayo, y  $K_D$  = afinidad del radio ligando por el receptor).

Ensayo II de enlazamiento para el receptor de la hormona de concentración de melanina humana ( $MCH_1$ )

5 La evaluación de la afinidad de los compuestos para el receptor  $MCH_1$  humano fue logrado utilizando 4-(3,4,5-tritritumbenciloxi)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-y membranas preparadas a partir de células CHO-K1 estables que expresan el receptor de  $MCH_1$  humano obtenido de Euroscreen (Lote 1138). Homogenizados de membranas celulares (8.92 mg de proteína) fueron incubados durante 60 minutos a 25 °C con 1.4 nM del compuesto marcado con [ $^3H$ ] en la ausencia o presencia del compuesto de prueba en regulador Tris-HCl 50 mM, pH 7.4. el enlazamiento no específico fue determinado en la presencia de 1-(5-(4-cianofenil)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)urea 50  $\mu$ M. Después de la incubación las muestras fueron filtradas rápidamente bajo vacío a través de filtros Skatron 11731, presurgidos en polietilimina al 0.5%, y lavados con regulador Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo, pH 7.4, (condiciones de lavado 9,9,0) utilizando un recolector de células Skatron. Los filtros fueron contados en su radioactividad en un contador de centelleo de líquidos (Tri-Carb 2100TR, Packard) utilizando un coctel de centelleo (Ultima Gold MV, Perkin Elmer).

Los resultados son expresados como porcentaje de inhibición del enlazamiento específico de radioligando de control. El valor  $IC_{50}$  (concentración que produce una inhibición máxima de la mitad del enlazamiento específico del control) y el coeficiente de Hill ( $nH$ ) fueron determinados por análisis de regresión no lineal de la curva de competición utilizando el ajuste de curva de la ecuación de Hill. La constante de inhibición ( $K_i$ ) fue calculada a partir de la ecuación de Cheng Prusoff: ( $K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$ ), en donde  $L$  = concentración de radioligando en el ensayo, y  $K_D$  = afinidad del radioligando por el receptor.

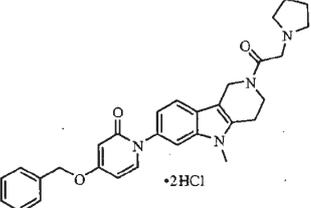
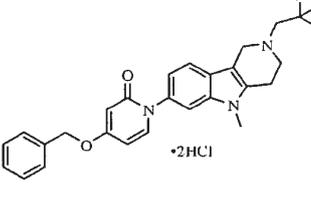
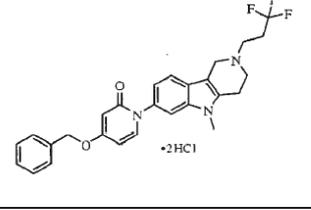
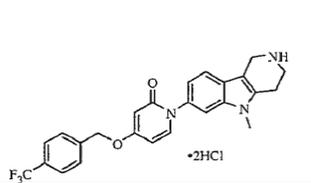
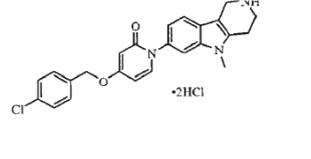
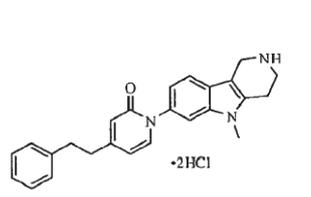
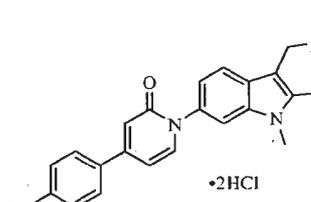
Mediante el método como los descritos anteriormente, los compuestos listados en la Tabla 1 fueron sintetizados y probados en cuanto a su actividad biológica. Todos los compuestos de la Tabla 1 exhibieron  $K_i$  de menos o igual a 3.5  $\mu$ M en ensayos de enlazamiento I o II de  $MCH_1$ .

Tabla 1

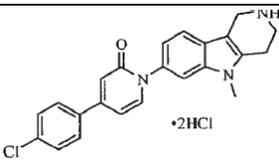
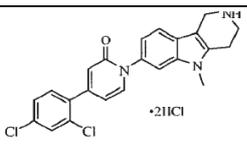
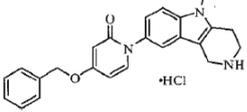
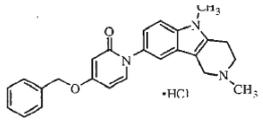
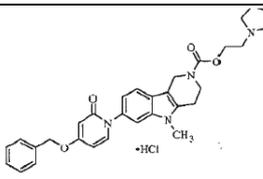
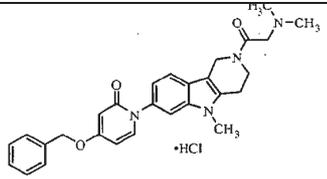
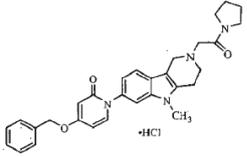
Ei. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de $^1H$ RMN
1		386	$^1H$ RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.61-7.57 (2 x d, 2H), 7.47-7.46 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H)
2		400	$^1H$ RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.57 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.47-7.46 (m, 3H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.75 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H, parcialmente enmascarado por el solvente), 3.13 (s, 3H)
3		430	$^1H$ RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.63 (dd, J = 7.6, .0 Hz, 2H), 7.51-7.50 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.82 (d, 1H, parcialmente enmascarado por el solvente), 4.520 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H, parcialmente enmascarado por el solvente)

25

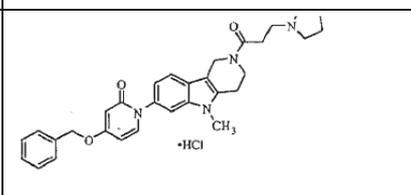
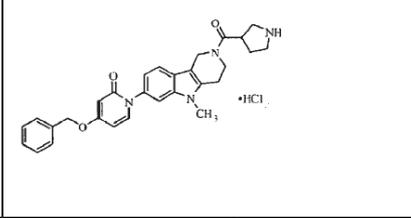
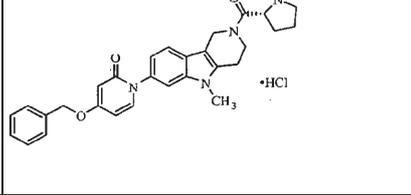
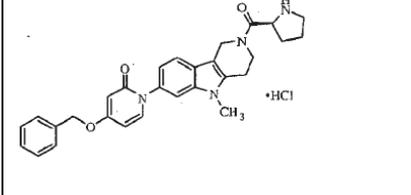
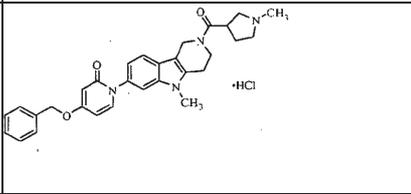
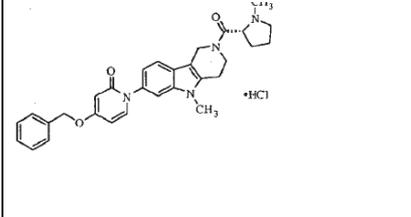
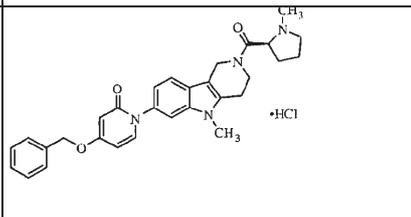
(continuación)

i. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
4	 •2HCl	497	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.62 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.06 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.90 (m, 1H, enmascarado por el solvente), 4.82 (s, 1H), 4.53 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H)
5	 •2HCl	468	1H RMN (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 7H), 6.87 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 3.15-3.14 (m, 2H, parcialmente enmascarado por el solvente), 2.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H)
6	 •2HCl	482	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.51 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.96 (m, 6H, enmascarado por el solvente), 3.79-3.74 (m, 5H), 3.03-3.02 (m, 2H)
7	 •2HCl	454	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H)
8	 •2HCl	420	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.54 (br s, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (s, 5H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H)
9	 •2HCl	384	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H)
10	 •2HCl	424	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.1 Hz, 2H)

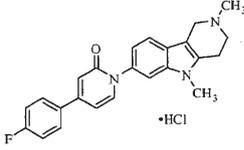
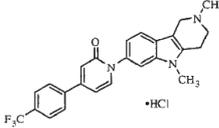
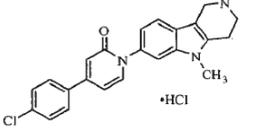
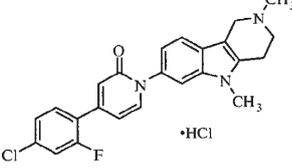
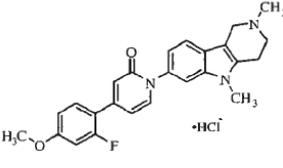
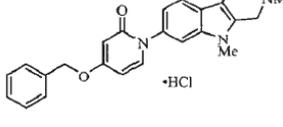
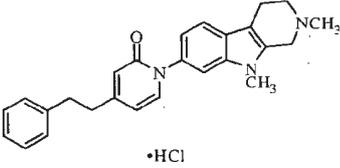
(continuación)

<b>Ej. No.</b>	<b>Estructura</b>	<b>Espec. Masas</b>	<b>Datos de <sup>1</sup>H RMN</b>
11		390	1H RMN (500 MHz, CD3OD) o 7.80-7.78 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58-7.57 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.9 Hz, 2H)
12		424	1H RMN (500 MHz, CD3OD) o 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.9 Hz, 2H)
13		386	1H RMN (500 MHz, CD3OD) o 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 5H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H)
14		400	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) o 10.26 (s, 1H), 7.56-7.36 (m, 8H), 7.10 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H)
15		527	1H RMN (500 MHz, CD3OD) o 7.78-7.75 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 6H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.33-6.31 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.49-4.48 (m, 2H), 3.94-3.93 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.57 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 4H)
16		471	1H RMN (500 MHz, CD3OD) o 7.75-7.71 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 6H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.70 (2 x s, 3H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.97-2.94 (2 x s, 6H)
17		497	1H RMN (500 MHz, CD3OD) o 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 6H), 7.06 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 4H)

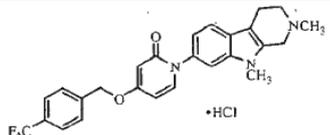
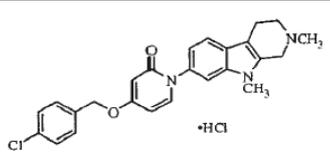
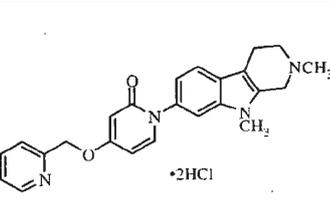
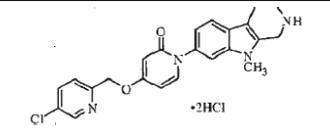
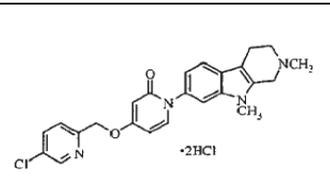
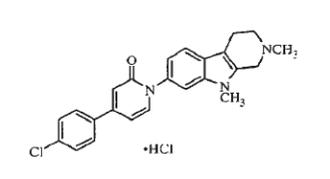
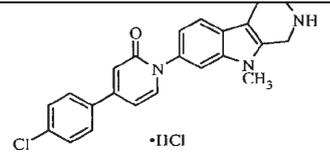
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
18		511	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.79-7.76 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.70-3.69 (m, 5H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.18-2.89 (m, 8H), 2.18-2.04 (m, 4H)
19		483	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.75-7.72 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 6.29-6.27 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.79-4.76 (m, 2H), 4.14-3.97 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 3H), 3.04-3.03 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 1H)
20		483	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.82-7.79 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 6.36 (dd, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.82-4.81 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.71-3.69 (2 x s, 3H), 3.58-3.34 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.17-1.85 (m, 3H)
21		483	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.82-7.79 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 6.36 (dd, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.82-4.81 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.71-3.69 (2 x s, 3H), 3.58-3.34 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.17-1.85 (m, 3H)
22		497	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.61-7.33 (m, 8H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.29-6.27 (m, 1H), 6.12-6.11 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.79-4.76 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.92-2.91 (m, 1H), 2.81-2.78 (2 x s, 3H), 2.52-2.36 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 1H)
23		497	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.61-7.33 (m, 8H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.30 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.69-3.68 (2s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.96-2.94 (2s, 3H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 2H)
24		497	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.61-7.33 (m, 8H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.30 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.69-3.68 (2s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.96-2.94 (2 x s, 3H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 2H)

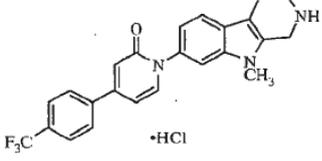
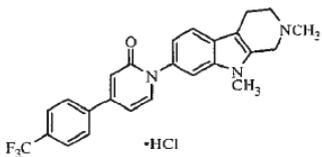
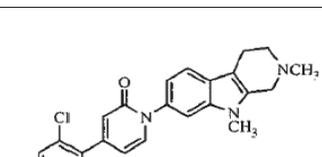
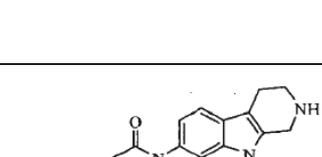
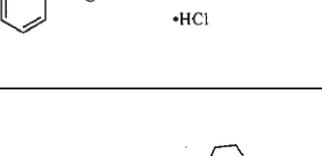
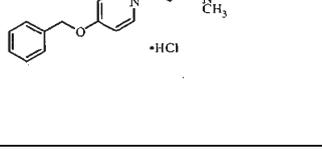
(continuación)

x, No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
25		388	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.82-7.79 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)
26		438	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)
27		404	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.77-7.75 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)
28		422	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 4.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)
29		418	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 13.0, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)
30		400	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.67-7.63 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.58 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 5H)
31		398	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.67-7.64 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.49 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H)

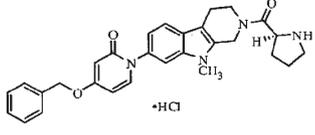
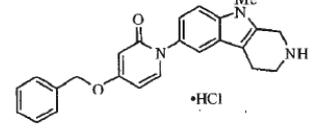
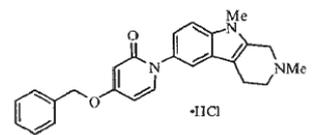
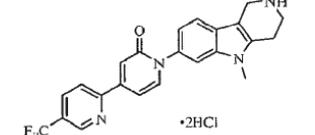
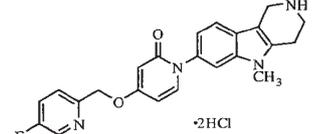
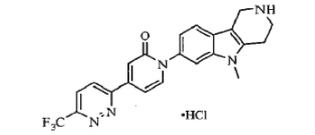
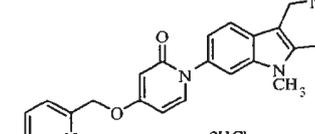
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
32		468	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.78-7.73 (m, 3H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 5H)
33		434	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 5H)
34		401	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.90 (dd, $J = 5.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.65 (superposición ddd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (superposición dd, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 5H)
35		421	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.61 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.3, 3.8$ Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)
36		435	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.68 (br s, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 3H)
37		404	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 11.0 (br s, 1H), 7.83 (dd, $J = 6.8, 1.9$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.07 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 15.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 5H)
38		390	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.78-7.75 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.13 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)

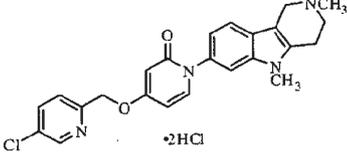
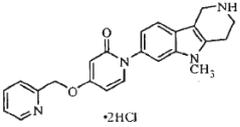
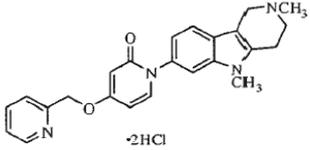
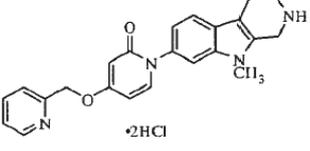
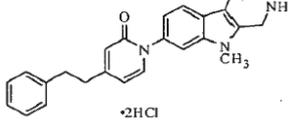
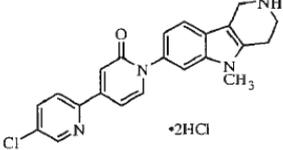
(continuación)

<u>Ej. No.</u>	<u>Estructura</u>	<u>Espec. Masas</u>	<u>Datos de <sup>1</sup>H RMN</u>
39		424	1H RMN (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)
40		438	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.85-7.83 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.17 (s, 3H)
41		438	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (superposición dd, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56-3.55 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H)
42		386	1H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.71 (br s, 2H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.38-7.37 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.41 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 2H)
43		430	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47-7.46 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H)
44		497	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.51-7.50 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.93 (s, 1.3H), 4.77 (s, 0.7H), 4.56-4.55 (m, 2H), 4.04-4.02 (m, 0.6H), 3.81-3.78 (m, 3.4H), 3.76 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.79-2.97 (m, 1.3H), 2.92-2.85 (m, 0.7H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H)

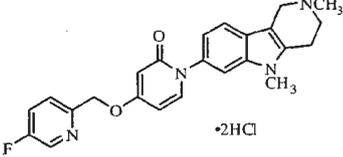
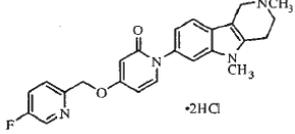
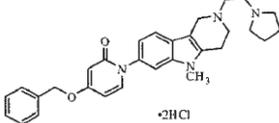
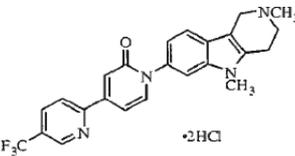
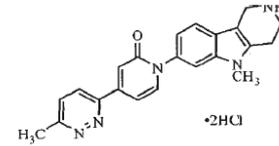
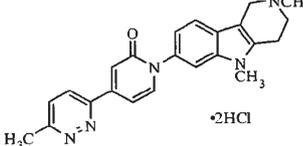
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
45		483	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.79 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.57-6.55 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.96-4.87 (m, 2H), 3.90-8.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48-3.34 (m, 3H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 3H)
46		386	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.41 (superposición dd, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)
47		400	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.56-7.53 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 1.8, 1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.41 (superposición dd, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.64 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.18-3.13 (m, 5H)
48		425	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.06 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J =$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J =$ Hz, 2H)
49		405	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.70 (s, 1H), 8.00 (dt, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H)
50		426	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)
51		421	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 7.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H)

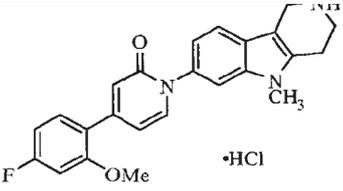
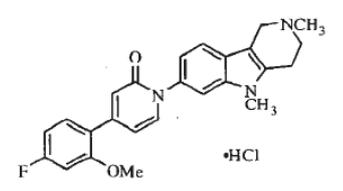
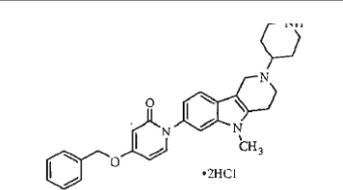
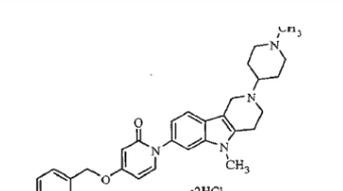
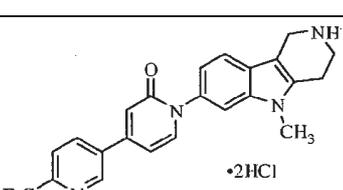
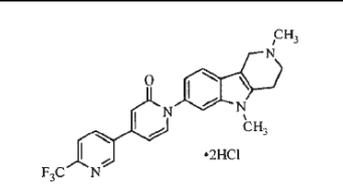
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
52	 •2HCl	435	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.60 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.61 (d, $J$ = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J$ = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, $J$ = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.12 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.75 (d, $J$ = 14.2 Hz, 1H), 4.38 (d, $J$ = 14.1 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.31 (m superposición con solvente, 2H), 3.13 (s, 3H)
53	 •2HCl	387	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.88 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, $J$ = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (superposición dd, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J$ = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, $J$ = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H)
54	 •2HCl	401	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.87 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 8.58 (superposición dd, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (superposición dd, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (dd, $J$ = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, $J$ = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.20 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.76 (d, $J$ = 14.2 Hz, 1H), 4.40 (d, $J$ = 14.2 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.29-3.17 (m superposición con solvente, 2H), 3.13 (s, 3H)
55	 •2HCl	387	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.89 (d, $J$ = 5.4 Hz, 1H), 8.61 (superposición ddd, $J$ = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (superposición dd, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 7.70 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J$ = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, $J$ = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (t, $J$ = 6.0, 2H), 3.13 (t, $J$ = 6.0, 2H)
56	 •2HCl	384	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.67 (s, 2H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.01 (dd, $J$ = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.38-6.27 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (t, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.81-2.76 (m, 2H)
57	 •2HCl	391	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.74 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, $J$ = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, $J$ = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J$ = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, $J$ = 6.5 Hz, 2H), 3.22 (t, $J$ = 6.5 Hz, 2H)

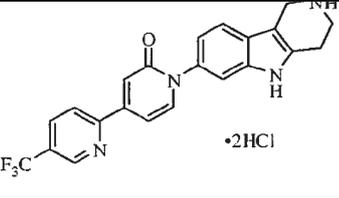
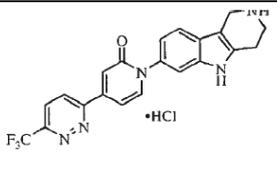
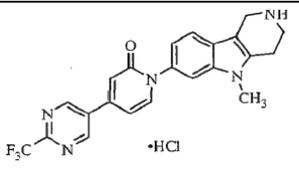
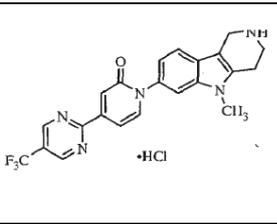
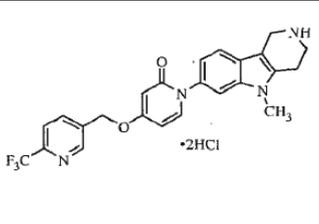
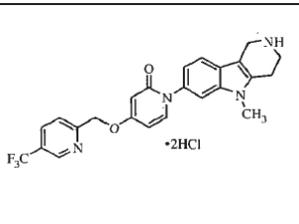
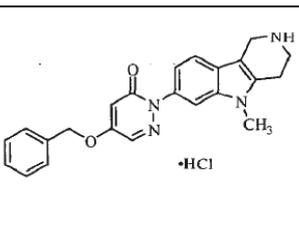
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
59		419	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.65 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.91 (superposición ddd, $J$ = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 7.83-7.20 (m, 2H), 7.61 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J$ = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, $J$ = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.76 (d, $J$ = 14.2 Hz, 1H), 4.39 (d, $J$ = 14.2 Hz, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.13 (s, 3H)
60		405	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.72 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, $J$ = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.34 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, $J$ = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, $J$ = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.80-4.72 (br m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65-3.55 (br m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.14 (s, 3H)
61		483	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 7.50 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 6H), 6.96 (dd, $J$ = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, $J$ = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.10 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.81-3.59 (m, 8H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (t, $J$ = 5.7 Hz, 2H), 3.18-3.05 (br m, 2H), 2.15-1.90 (m, 4H)
62		439	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.04 (s, 1H), 8.28 (dd, $J$ = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.39 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, $J$ = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J$ = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.80-4.71 (br m, 1H), 4.44-4.35 (br m, 1H), 3.96-3.86 (br m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67-3.57 (br m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.14 (s, 3H)
63		372	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.47 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, $J$ = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J$ = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H)
64		386	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.9 (s, 1H), 8.32 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.65 (d, $J$ = 12.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, $J$ = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)

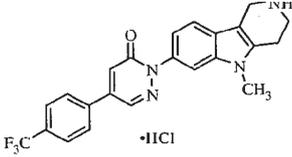
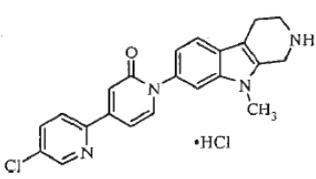
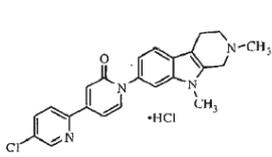
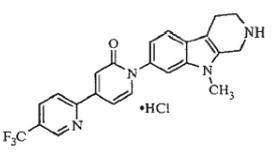
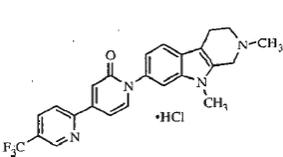
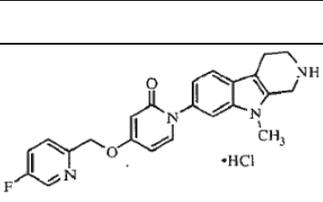
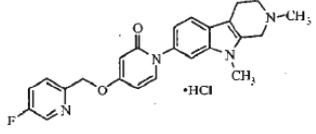
(continuación)

Ei.No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
65		404	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.56 (br s, 2H), 7.64 (d, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.47 (dd, $J$ = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.90 (superposición ddd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, $J$ = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.37-4.30 (br m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56-3.45 (br m, 2H), 3.10 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H)
66		418	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.83 (br s, 1H), 7.65 (d, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, $J$ = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.08 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 6.91 (superposición ddd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, $J$ = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 4.62 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, $J$ = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.79 (d, $J$ = 4.6 Hz, 3H)
67		469	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 7.56-7.53 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 6H), 7.02 (dd, $J$ = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, $J$ = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.09-3.79 (br m, 2H), 3.69-3.53 (m, 6H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.14 (t, $J$ = 12.8 Hz, 2H), 2.49 (d, $J$ = 1.3 Hz, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H)
68		483	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 7.56-7.52 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 6H), 7.02 (dd, $J$ = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, $J$ = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.16 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H)
69		425	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.10 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, $J$ = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, $J$ = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, $J$ = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 3.22 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H)
70		439	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.09 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (dd, $J$ = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J$ = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, $J$ = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.79-4.37 (br m, 2H), 3.90-3.60 (br m, 5H), 3.30 (br m, 2H), 3.14 (s, 3H)

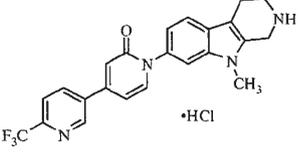
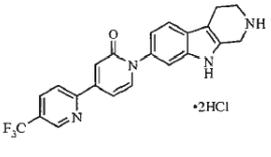
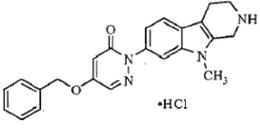
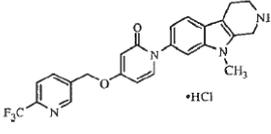
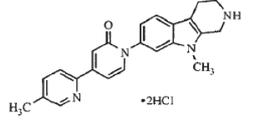
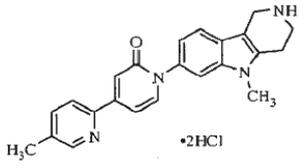
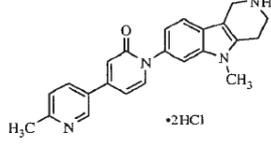
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
71		411	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 9.04 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H)
72		412	1H RMN (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H)
73		426	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.51 (s, 2H), 9.37 (br s, 2H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.38-4.34 (br m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.50 (br m, 2H), 3.11 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)
74		426	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.48 (s, 2H), 9.37 (br s, 2H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.41-4.31 (br m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.51-3.48 (br m, 2H), 3.10 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)
75		455	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.54 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.35-4.30 (br m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.53-3.47 (br m, 2H), 3.09 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)
76		455	1H RMN (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.93 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H)
77		387	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.23 (s, 2H), 7.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)

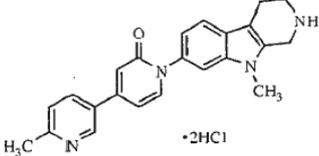
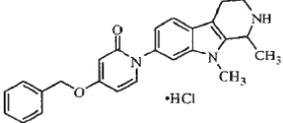
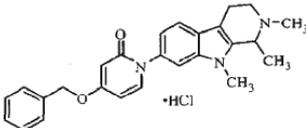
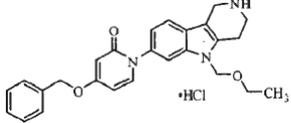
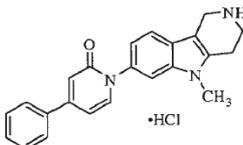
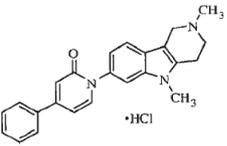
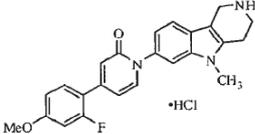
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
78		425	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.37 (s, 2H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = Hz, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58-3.48 (br m, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H)
79		391	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.73 (dd, <i>J</i> = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H)
80		405	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.73 (d, <i>J</i> = 2.3, Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.74 (m, 5H), 3.21 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H)
81		425	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)
82		439	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.6, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.75 (br s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.21-3.17 (m, 5H)
84		405	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.51 (s, 1H), 7.2-7.59 (m, 4H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)
85		419	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.51 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.72-7.59 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.71 (m, 5H), 3.18 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H)

(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
86		425	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 9.10 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, $J$ = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, $J$ = 17 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J$ = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, $J$ = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (br m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (br m, 2H), 3.15 (br m, 2H)
87		411	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, $J$ = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, $J$ = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J$ = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.63 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 3.14 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H)
88		387	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.93 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43 (superposición dd, $J$ = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J$ = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (t, $J$ = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (t, $J$ = 5.9 Hz, 2H)
89		455	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J$ = 7.9, 2.0 Hz, 2H), 7.38 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, $J$ = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, $J$ = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.08 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 3.03 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H)
90		371	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.59 (s, 1H), 7.95 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, $J$ = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 7.24 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)
91		371	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.76 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 8.24 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, $J$ = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)
92		371	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.80 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, $J$ = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, $J$ = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J$ = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 3.10 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H)

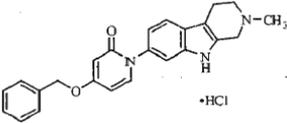
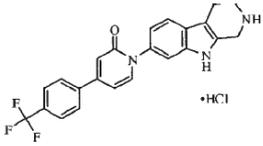
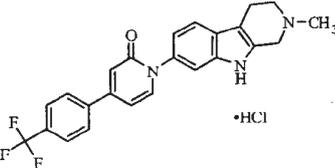
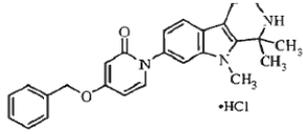
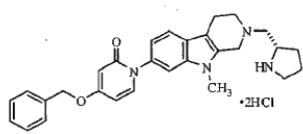
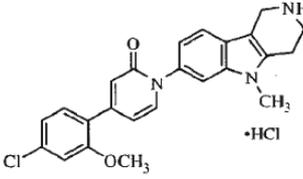
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
93	 <chem>Cc1ccncc1CC2=CN(C)C3=CC=C4C(=O)N(C)CCN43.Cl</chem>	371	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.80 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, $J$ = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, $J$ = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J$ = 7.1, 2.0 Hz, 1H) 4.40 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (t, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (t, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H)
94	 <chem>Cc1ccncc1CC2=CN(C)C3=CC=C4C(=O)N(C)CCN43Cc1ccccc1.Cl</chem>	400	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.79 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H) 7.48-7.36 (m, 5H), 7.10 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, $J$ = 6.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.98 (q, $J$ = 6.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 1.76 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H)
95	 <chem>Cc1ccncc1CC2=CN(C)C3=CC=C4C(=O)N(C)CCN(C)C43Cc1ccccc1.Cl</chem>	414	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 6H), 6.99 (d, $J$ = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, $J$ = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.11 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.27 (q, $J$ = 6.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.51 (d, $J$ = 6.5 Hz, 3H)
96	 <chem>Cc1ccncc1CC2=CN(C)C3=CC=C4C(=O)N(C)CCN(C)C43Cc1ccccc1CCOCC.Cl</chem>	430	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.12 (s, 2H), 7.66 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 5H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 5.99 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 3H)
97	 <chem>Cc1ccncc1CC2=CN(C)C3=CC=C4C(=O)N(C)CCN43Cc1ccccc1.Cl</chem>	356	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.26 (s, 2H), 7.79 (dd, $J$ = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.75 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.10 (dd, $J$ = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, $J$ = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.10 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H)
98	 <chem>Cc1ccncc1CC2=CN(C)C3=CC=C4C(=O)N(C)CCN43Cc1ccccc1.Cl</chem>	370	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.46 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H) 7.63 (s, 1H) 7.56-7.52 (m 4H), 7.11 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.20 (m, 2H) 3.00 (d, $J$ = 4.0 Hz, 3H)
99	 <chem>Cc1ccncc1CC2=CN(C)C3=CC=C4C(=O)N(C)CCN43Cc1ccc(OC)c(F)c1.Cl</chem>	404	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.14 (dd, $J$ = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, $J$ = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, $J$ = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 4.50 (s, 2H) 3.88 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.68 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H) 3.22 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H)

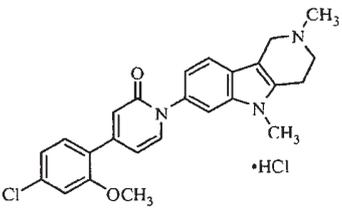
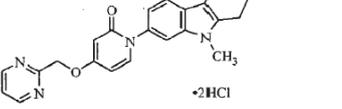
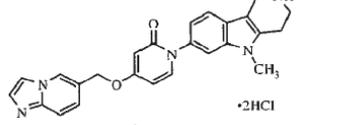
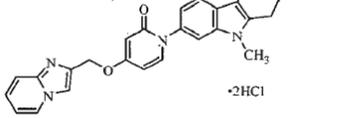
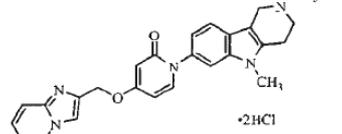
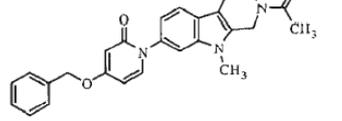
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
100		428	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.53-7.36 (m, 6H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.09 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.07-6.04 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.03 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.24, 2.22 (2 s, 3H)
101		447	1H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (ddd, $J = 20.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.15-6.08 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.83, 4.70 (2 s, 2H), 4.04 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.65, 3.64 (2 s, 3H), 2.91 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.23, 2.25 (2 s, 3H)
102		392	1H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.67-7.65 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.92 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.92-1.74 (m, 6H), 1.39-1.19 (m, 5H)
103		392	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.21 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.09 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.80-1.65 (m, 6H), 1.30-1.01 (m, 5H)
104		406	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.53 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 14, 7.5$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.80-1.65 (m, 6H), 1.30-1.01 (m, 5H)
105		416	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.48 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.56 (superposición dd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 2H)
106		372	1H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.22 (s, 1H), 9.29 (br s, 2H), 7.54 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.96 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H)

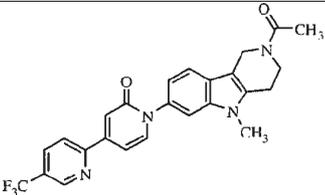
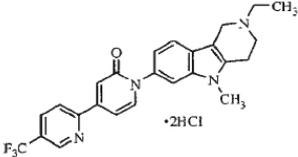
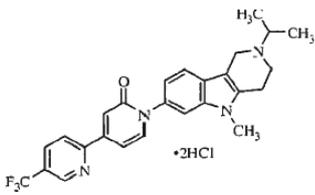
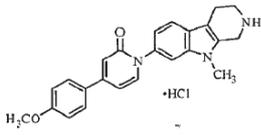
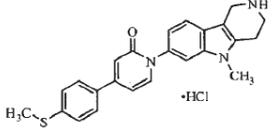
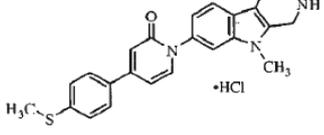
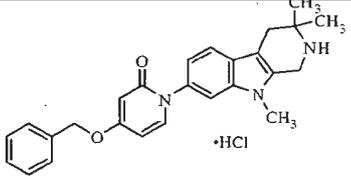
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
107		386	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.30 (s, 1H), 10.50-10.41 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.96 (br d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (br d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.60 (br d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 5H)
108		410	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.28 (s, 1H), 9.21 (br s, 2H), 8.01 (d <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 2.99 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
109		424	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.36 (s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (br d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 5H)
110		414	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.59 (s, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 2.99 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (s, 6H)
111		469	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.25 (br s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.54-7.40 (m, 6H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98-3.45 (m, 11H), 3.39 (s, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 1H)
112		420	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.17 (br s, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)

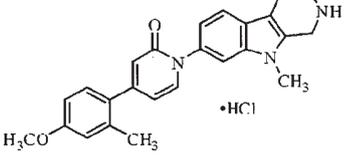
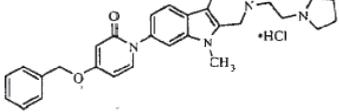
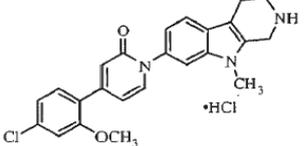
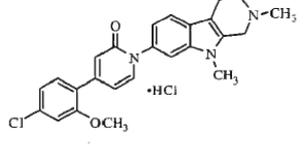
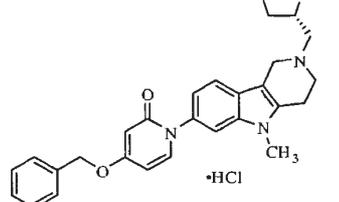
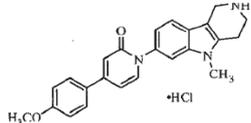
(continuación)

i. No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
113		434	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10.15 (br s, 1H), 7.66 (d, <math>J = 7.0</math> Hz, 1H), 7.63 (d, <math>J = 1.5</math> Hz, 1H), 7.55 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H), 7.44 (d, <math>J = 8.5</math> Hz, 1H), 7.26 (d, <math>J = 1.8</math> Hz, 1H), 7.14 (dd, <math>J = 8.5, 1.5</math> Hz, 1H), 7.11 (dd, <math>J = 8.0, 1.8</math> Hz, 1H), 6.57 (d, <math>J = 2.0</math> Hz, 1H), 6.47 (dd, <math>J = 7.0, 2.0</math> Hz, 1H), 4.67 (d, <math>J = 13.5</math> Hz, 1H), 4.33 (dd, <math>J = 14.3, 6.0</math> Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.01 (s, 3H)</p>
114		388	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 9.10 (br s, 2H), 8.88 (d, <math>J = 5.0</math> Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 4H), 6.99 (dd, <math>J = 8.0, 1.8</math> Hz, 1H), 6.14 (dd, <math>J = 7.5, 2.5</math> Hz, 1H), 5.86 (d, <math>J = 2.5</math> Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H)</p>
115		426	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 9.28 (br s, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05-7.94 (m, 2H), 7.62 (d, <math>J = 7.5</math> Hz, 1H), 7.56 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H), 7.50 (d, <math>J = 1.5</math> Hz, 1H), 6.99 (dd, <math>J = 8.0, 1.5</math> Hz, 1H), 6.13 (dd, <math>J = 7.5, 2.5</math> Hz, 1H), 6.09 (d, <math>J = 2.5</math> Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H)</p>
116		426	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 9.30 (br s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89-7.70 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.20-6.09 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 2H)</p>
117		440	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10.79 (br s, 1H), 8.87 (d, <math>J = 6.5</math> Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.61 (d, <math>J = 7.5</math> Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.00 (dd, <math>J = 8.5, 1.5</math> Hz, 1H), 6.15 (d, <math>J = 2.5</math> Hz, 1H), 6.12 (dd, <math>J = 7.5, 2.5</math> Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.62 (d, <math>J = 14.0</math> Hz, 1H), 4.29 (dd, <math>J = 14.0, 7.5</math> Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.97 (s, 3H)</p>
118		428	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 7.56 (d, <math>J = 7.5</math> Hz, 1H), 7.52-7.35 (m, 7H), 6.94 (dd, <math>J = 8.0, 1.5</math> Hz, 1H), 6.12-6.08 (m, 1H), 5.97 (d, <math>J = 3.0</math> Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.77-4.72 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 3H), 3.82-2.78 (m, 1.3H), 2.71-2.68 (m, 0.7H), 2.16 (s, 3H)</p>

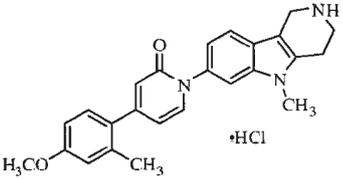
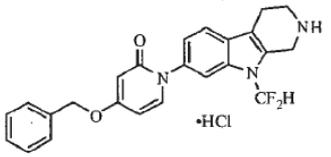
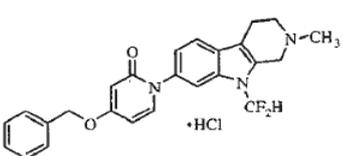
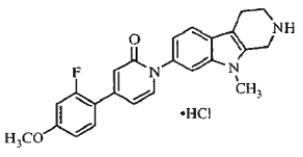
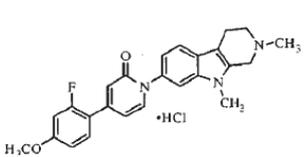
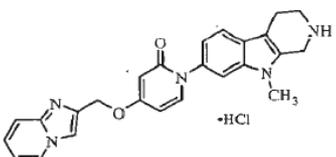
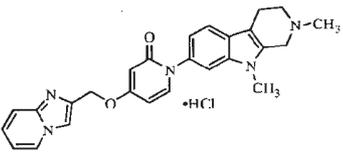
(continuación)

Ej.No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
119		467	1H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.15 (s, 1H), 8.38 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 8.35 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ = 75 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.28 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H) 7.08-7.03 (m, 2H) 4.70 (s, 0.8H) 4.68 (s, 1.2H), 3.88 (t, $J$ = 5.5 Hz, 0.8H), 3.83 (t, $J$ = 5.5 Hz, 1.2 H), 3.67 (s 3H), 2.97-2.91 (m, 1.2H) 2.86-2.81 (m, 0.8H), 2.15 (s, 1.8H), 2.13 (s, 1.2H)
120		453	1H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.16 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 2H), 7.85 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.65 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J$ = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J$ = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.70 (d, $J$ = 12.5Hz, 1H), 4.32 (dd, $J$ = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 1.38 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H)
121		467	1H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.80 (br s, 1H), 9.15 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 8.42-8.35 (m, 2H), 7.85 (d, $J$ = 75Hz, 1H), 7.66 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, $J$ = 8.5 1.5Hz, 1H), 7.08 (dd, $J$ = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (d, $J$ = 13.0 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.38-3.15 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 6H)
122		386	1H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.43 (br s, 2H) 7.76 (d, $J$ = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, $J$ = 70 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 3H), 6.73 (d, $J$ = 2.0Hz, 1H), 6.68 (dd, $J$ = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 3.83 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 3.48-3.42 (m, 2H) 2.99 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H)
123		402	1H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.27 (br s, 2H), 7.77-7.71 (m, 3H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.39 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (dd, $J$ = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, $J$ = 20Hz, 1H), 6.69 (dd, $J$ = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.10 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H)
124		402	1H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.32 (br s, 2H), 7.75 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.38 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (dd, $J$ = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, $J$ = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60-3.32 (m, 2H), 2.99 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H)
125		414	1H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.34 (br s, 2H), 7.57 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.99 (dd, $J$ = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, $J$ = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.50 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)

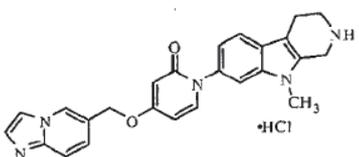
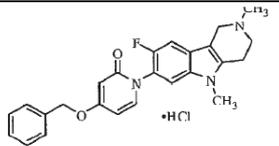
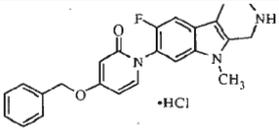
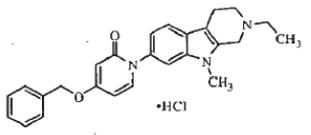
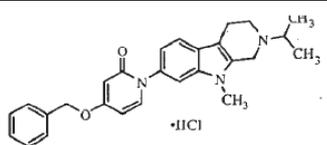
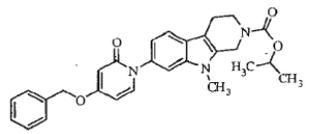
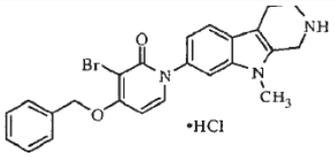
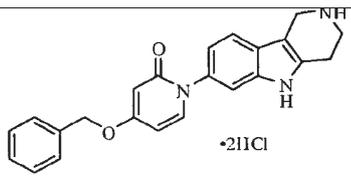
(continuación)

Ej.No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
126		400	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.44 (br s, 2H), 7.67 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, $J$ = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J$ = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.34 (dd, $J$ = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.89 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.99 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)
127		483	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.62-7.57 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 6H), 7.03 (dd, $J$ = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, $J$ = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.12 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.55-4.43 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.38-3.14 (m, 12H), 2.14 (m, 4H)
128		420	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.43 (br s, 2H), 7.65 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J$ = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J$ = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, $J$ = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H)
129		434	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.82 (br s, 1H), 7.65 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.56 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, $J$ = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 4H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.08-3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 3H)
130		469	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.59-7.56 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.06 (dd, $J$ = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, $J$ = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.12 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.70-4.49 (br m, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 7H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 1H)
131		386	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.26 (br s, 2H), 7.76 (d, $J$ = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 3H), 6.73 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, $J$ = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.10 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H)

(continuación)

Ei.No.	Estructura	Espec. Masas	Datos de <sup>1</sup> H RMN
132		400	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.39 (br s, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.36-4.34 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.53-3.52 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)
133		422	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.60 (br s, 2H), 8.11 (t, <i>J</i> = 58.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 5H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.49-3.48 (m, 2H), 2.99 (m, 2H)
134		436	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.89 (br s, 1H), 8.15 (t, <i>J</i> = 58.0 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.76-3.75 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 5H)
135		404	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.54 (s, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H)
136		418	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.71 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.07-3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 3H)
137		426	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.81 (d, <i>J</i> = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.14-3.12 (m, 2H)
138		440	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.91 (br s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.15-6.11 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.99 (s, 3H)

(continuación)

<b>Ei.No.</b>	<b>Estructura</b>	<b>Espec. Masas</b>	<b>Datos de <sup>1</sup>H RMN</b>
139	 •HCl	426	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.55 (br s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.97 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H)
140	 •HCl	418	1H RMN (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.53-7.33 (m, 7H), 7.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.64 (s, 3H)
141	 •HCl	404	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.56 (br s, 2H), 7.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 6H), 6.14-6.12 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (br m, 2H), 2.94 (m, 2H)
142	 •HCl	414	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54-7.34 (m, 7H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.45-3.18 (4H, superposición con pico de solvente), 3.26 (br m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.33 (br m, 3H)
143	 •HCl	428	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 10.50 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.52-7.38 (m, 6H), 7.01 (dd, $J = 4.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 4.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.18-2.98 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 6H)
144	 •HCl	472	1H RMN (500 MHz, CDCl3) $\delta$ 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50-7.32 (m, 7H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 3.79 (br m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 6H)
145	 •HCl	465	1H RMN (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53-7.30 (m, 6H), 7.05 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.22-3.02 (m, 2H)
146	 •2HCl	372	1H RMN (500 MHz, CD3OD) $\delta$ 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 7.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H)



B es arilo o heteroarilo o cicloalquilo;

con la condición de que, cuando L es un enlace directo, B no puede ser heteroarilo no sustituido o heteroarilo monosustituido con flúor.

2. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 1 en donde G es  $-\text{CH}_2-\text{NR}^5-$ .

5 3. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 1 en donde G es  $-\text{NR}^5-\text{CH}_2-$ .

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 3 en donde  $\text{R}^5$  es H.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 3 en donde  $\text{R}^5$  es alquilo opcionalmente sustituido.

6. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 5 en donde  $\text{R}^5$  es seleccionado entre metilo, etilo, 2-propilo, 2-hidroxi etilo, 2,2,2-trifluoro etilo, 3,3,3-trifluoro propil y 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo y (S)-pirrolidin-2-ilmetilo.

10 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 3 en donde  $\text{R}^5$  es heterociclo opcionalmente sustituido.

8. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 7 en donde  $\text{R}^5$  es seleccionado entre piperidin-4-ilo y 1-metilpiperidin-4-ilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 3 en donde  $\text{R}^5$  es  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ .

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 3 en donde  $\text{R}^5$  es  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$ .

11. Un compuesto de acuerdo con los párrafos 7 u 8 en donde  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son cada uno alquilo opcionalmente sustituido.

15 12. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 11 en donde  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son seleccionados entre metilo, 2-pirrolidin-1-ilmetilo y dimetilaminometilo.

13. Un compuesto de acuerdo con los párrafos 7 u 8 en donde  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son cada uno heterociclo opcionalmente sustituido.

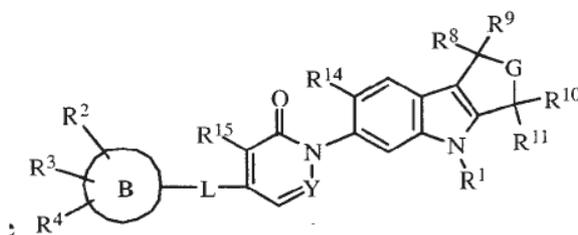
20 14. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 13 en donde  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son seleccionados entre pirrolidin-3-ilo, (R)-pirrolidin-2-ilo, (S)-pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, (R)-1-metilpirrolidin-2-ilo y (S)-1-metilpirrolidin-2-ilo.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 14 en donde  $\text{R}^1$  es H.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 14 en donde  $\text{R}^1$  es alquilo.

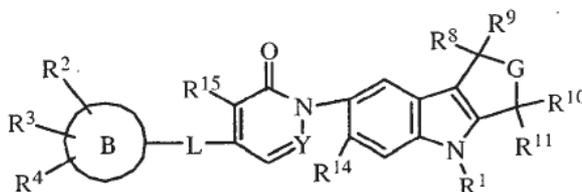
17. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 16 en donde  $\text{R}^1$  es seleccionado entre metilo y etilo.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 17 en donde el compuesto tiene la estructura



25

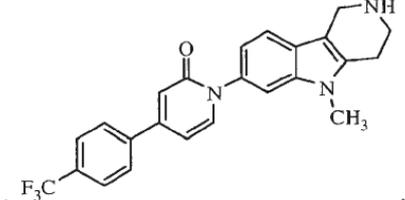
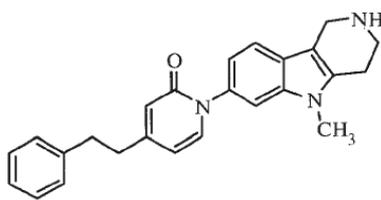
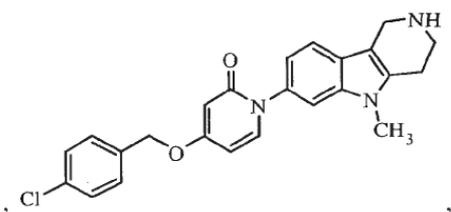
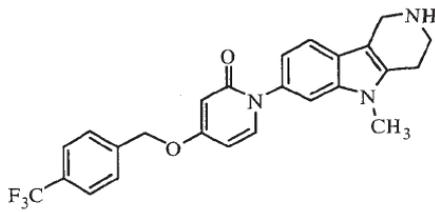
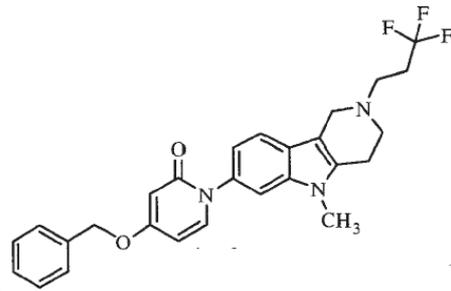
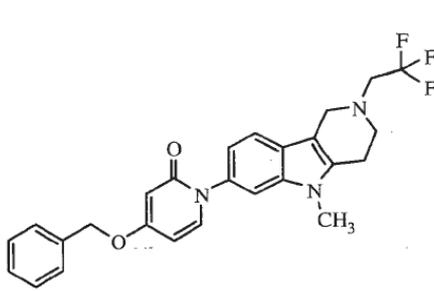
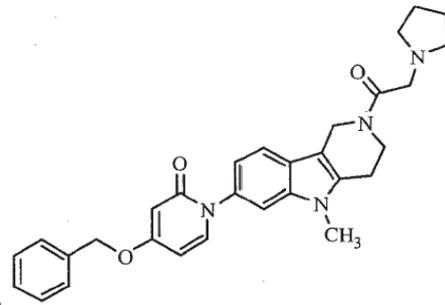
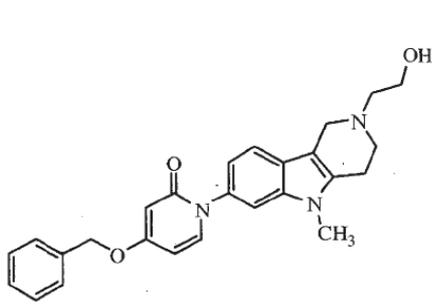
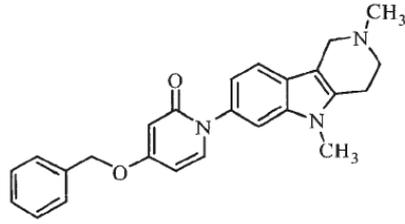
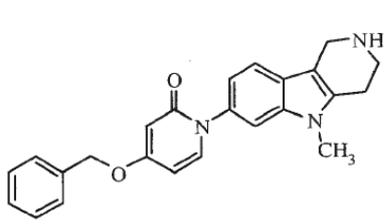
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 17 en donde el compuesto tiene la estructura

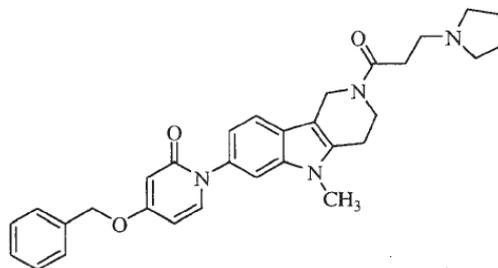
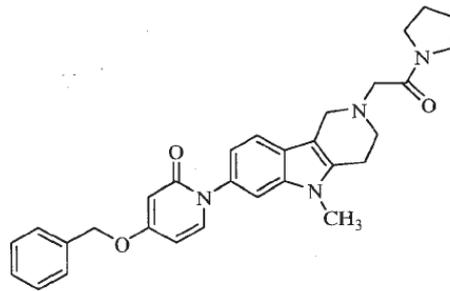
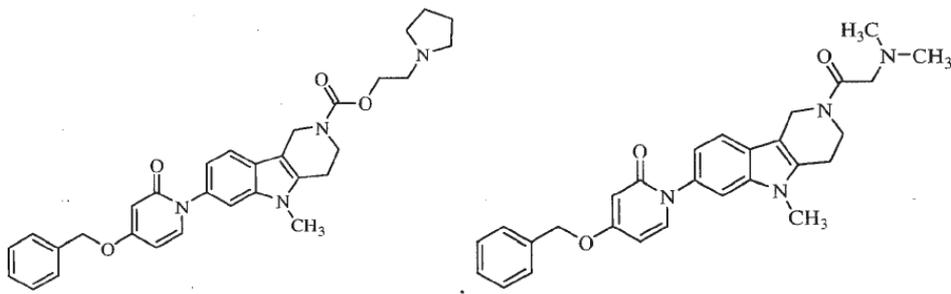
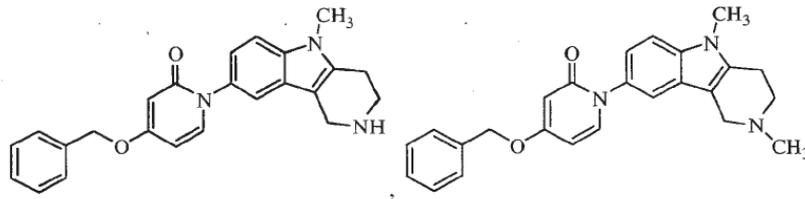
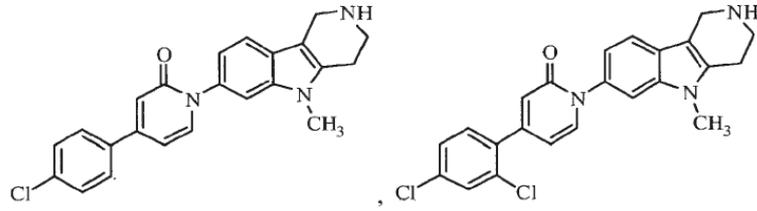


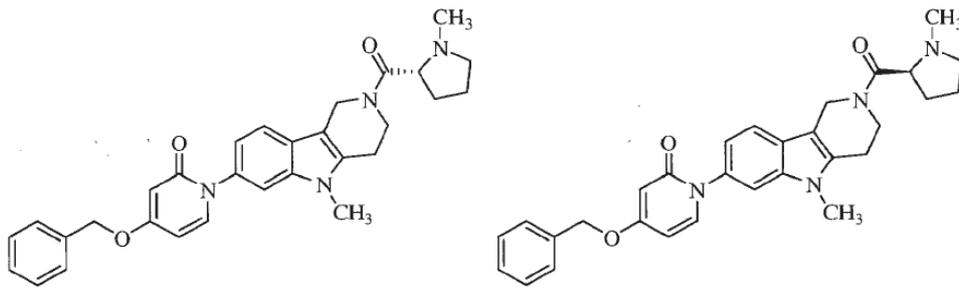
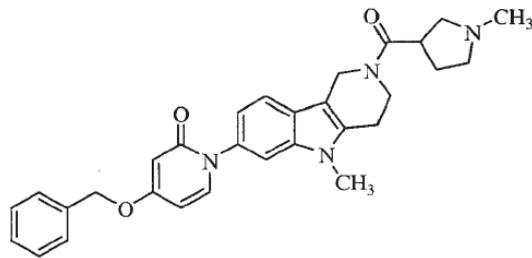
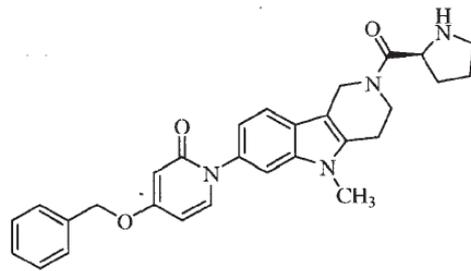
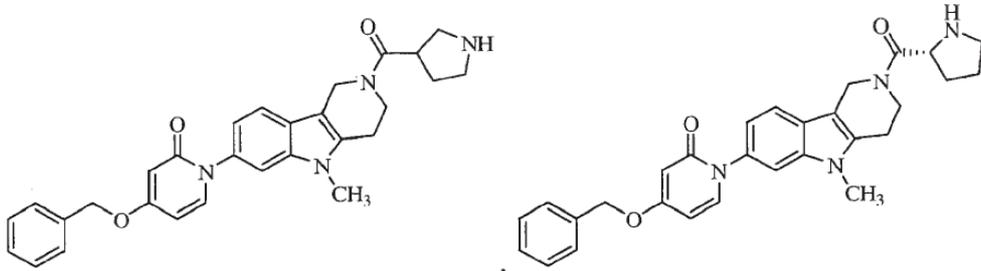
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 19 en donde L es un enlace.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 19 en donde L es  $-\text{CH}_2\text{-O}-$ .
- 5 22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 19 en donde L es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 19 en donde L es  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .
24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 23 en donde B es arilo.
25. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 24 en donde B es fenilo.
26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 23 en donde B es heteroarilo.
- 10 27. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 26 en donde B es piridinilo.
28. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 27 en donde B es piridin-2-ilo.
29. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 27 en donde B es piridin-3-ilo.
30. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 26 en donde B es piridazinilo.
31. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 30 en donde B es piridazin-3-ilo.
- 15 32. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 26 en donde B es pirimidinilo.
33. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 32 en donde B es pirimidin-5-ilo.
34. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 32 en donde B es pirimidin-2-ilo.
35. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 1 a 23 en donde B es cicloalquilo.
36. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 35 en donde B es ciclohexilo.
- 20 37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son cada uno H.
38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde dos de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son H, y el otro de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es seleccionado entre trifluorometilo, cloro, fluoro, metilo, metoxi and metiltio.
39. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde uno de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es H, otro de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es Cl, y el tercero de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es F, Cl o metoxi.
- 25 40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde uno de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es H, otro de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es F, y el tercero de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es metoxi.
41. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde uno de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es H, otro de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es metoxi, y el tercero de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es metilo.
- 30 42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 23 en donde B, together con  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$ , es seleccionado entre fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-fluoro-4-

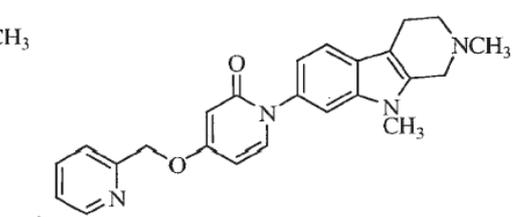
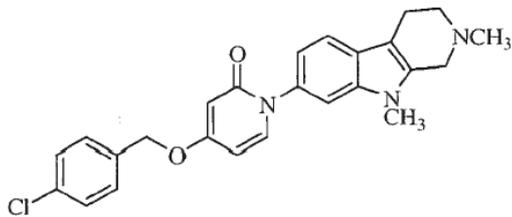
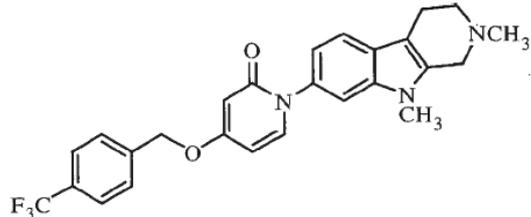
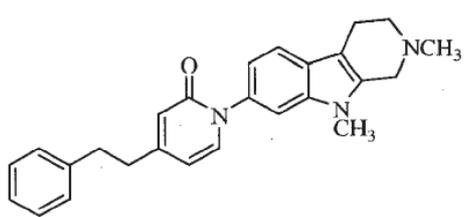
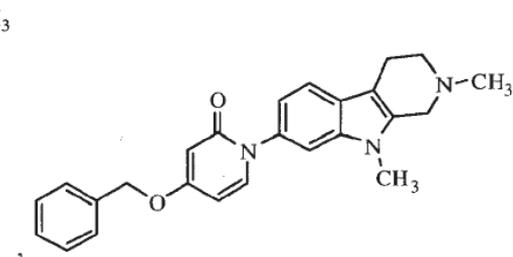
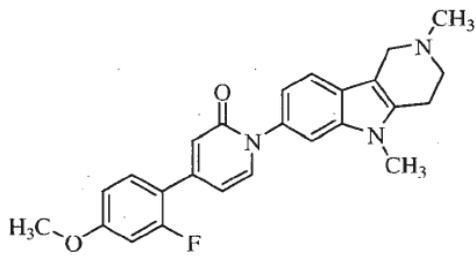
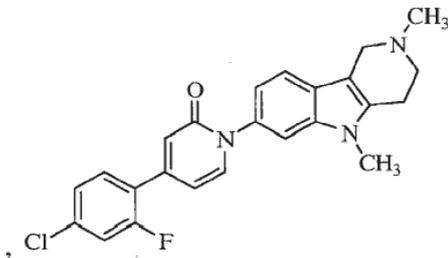
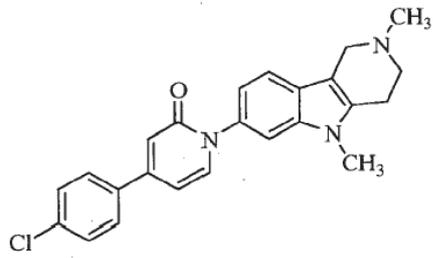
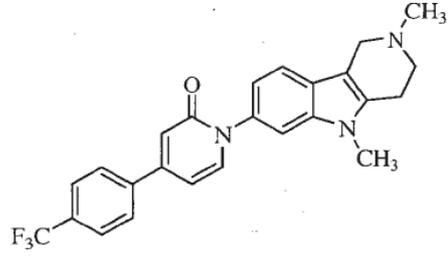
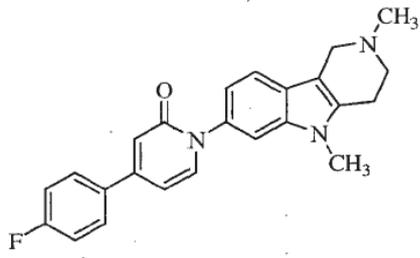
metoxifenilo, piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 6-(trifluorometil) piridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-(trifluorometil) pirimidin-5-ilo, 5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, ciclohexilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, pirimidin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 4-metoxifenilo, 4-metanotiofenilo y 4-metoxi-2-metilfenilo.

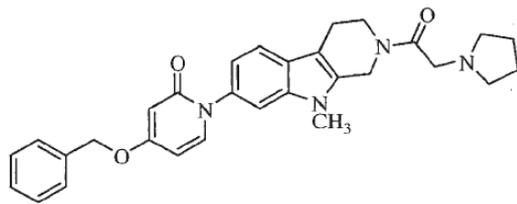
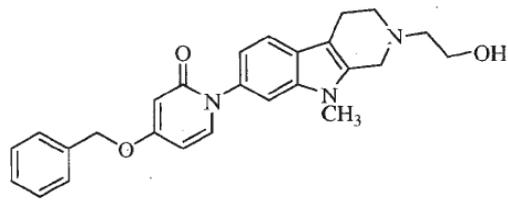
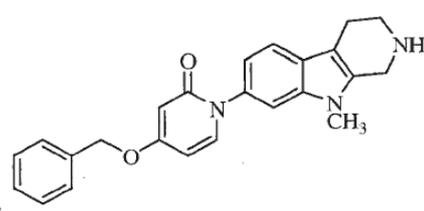
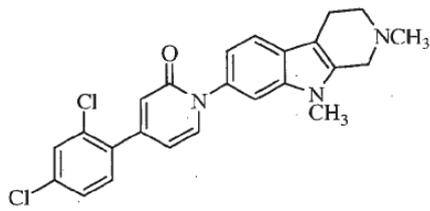
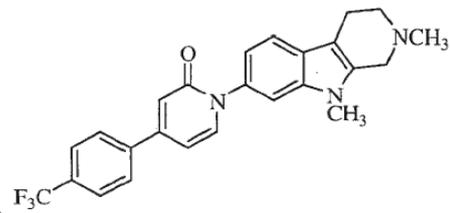
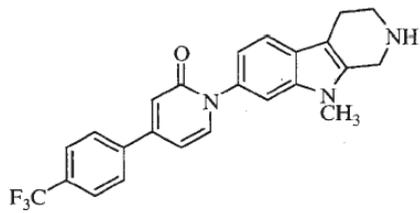
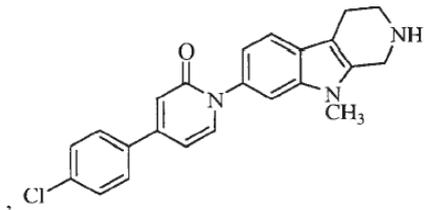
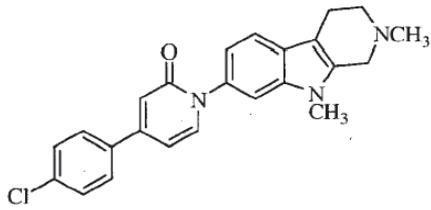
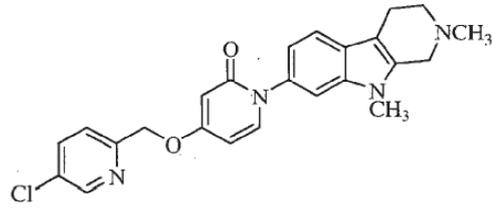
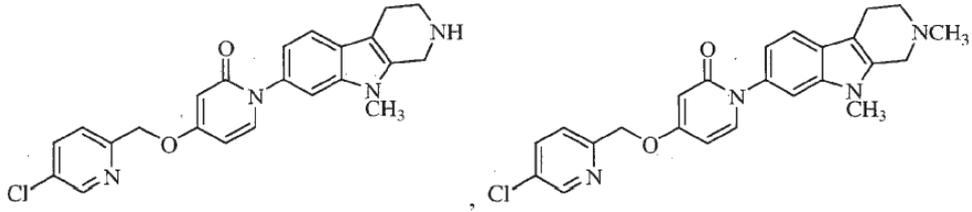
- 5 43. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 1 en donde el compuesto es seleccionado entre

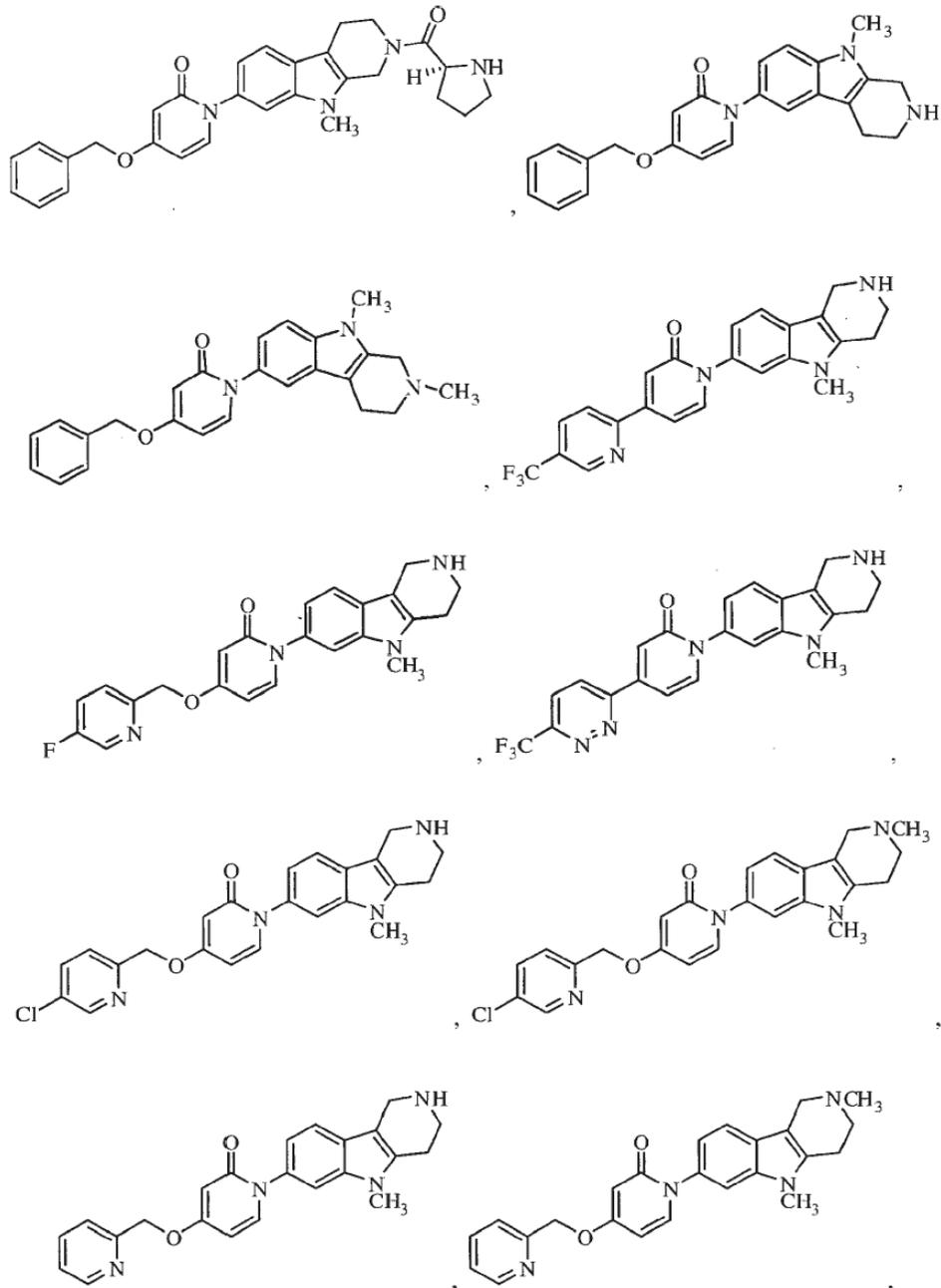


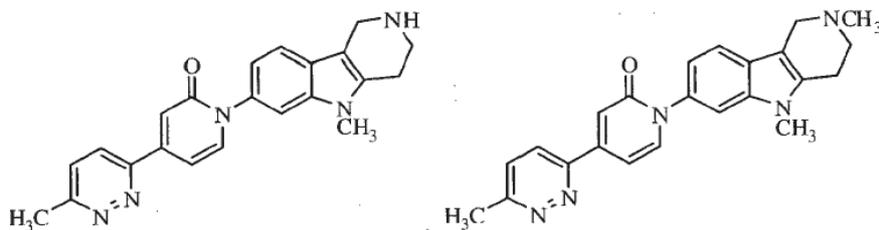
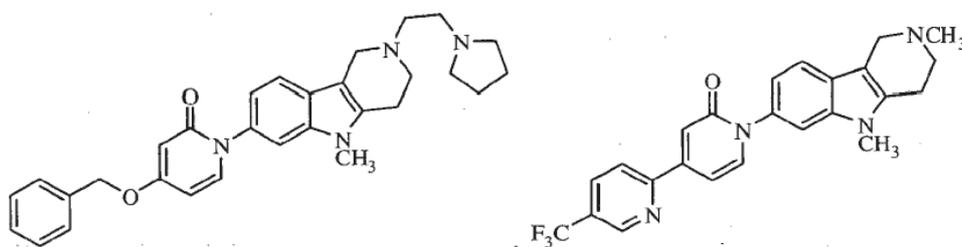
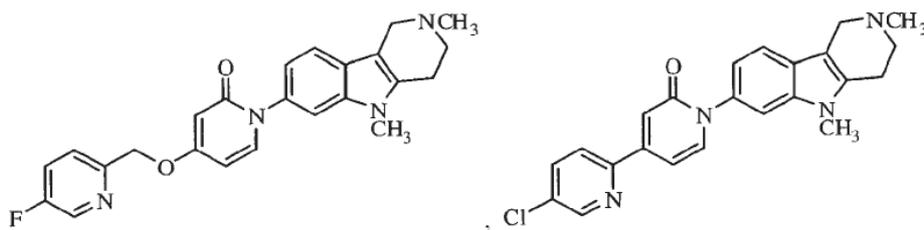
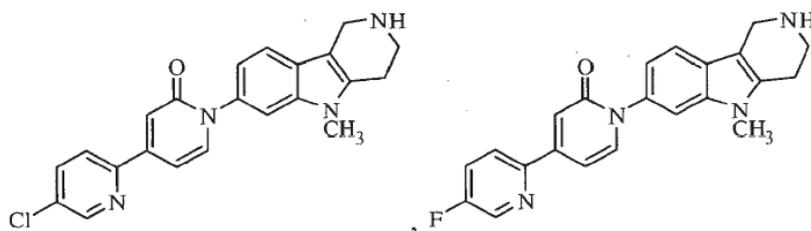
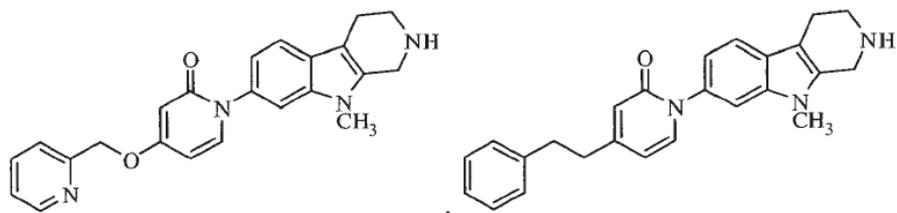


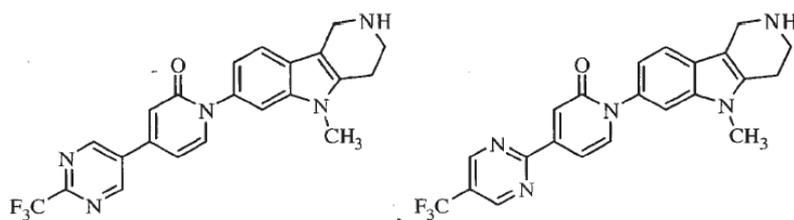
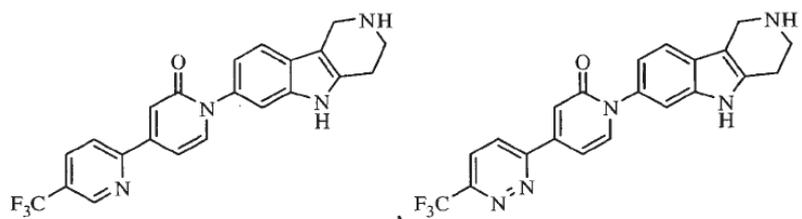
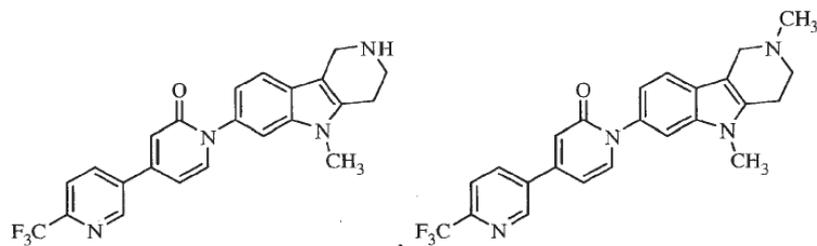
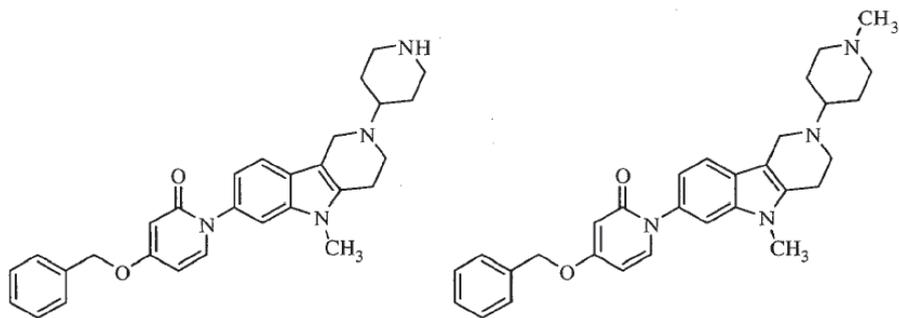
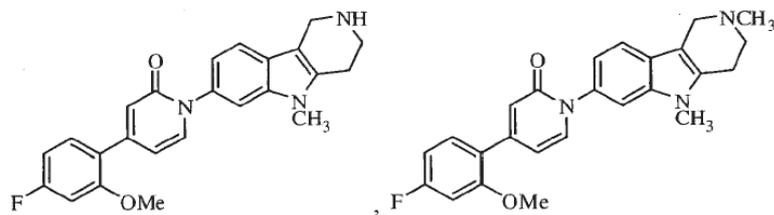


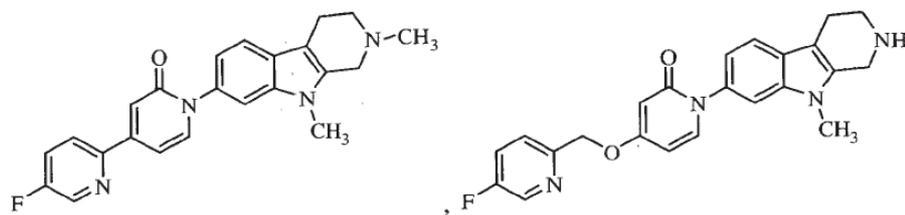
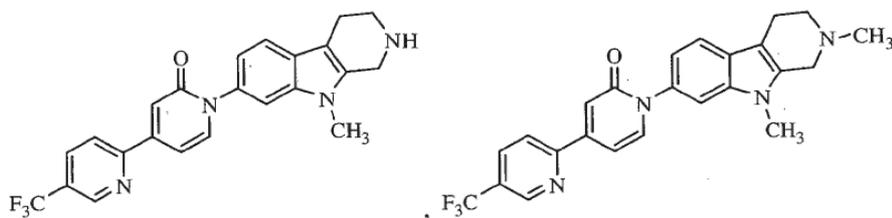
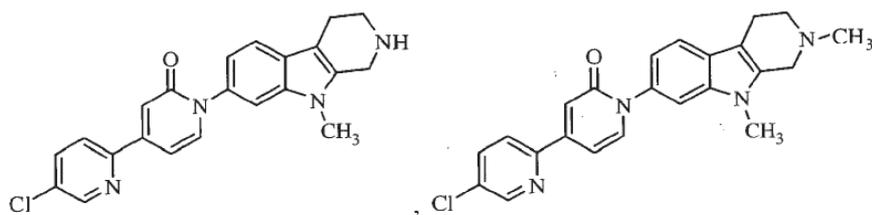
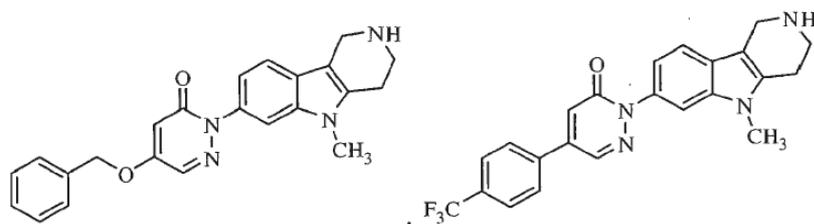
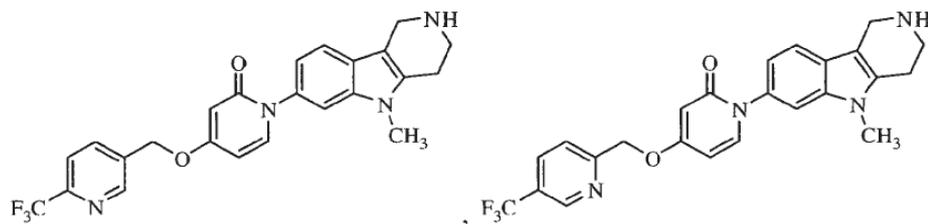


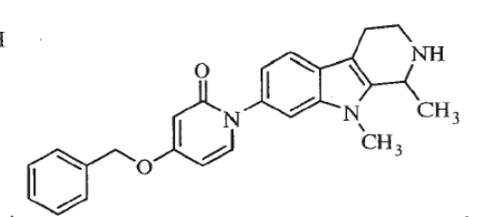
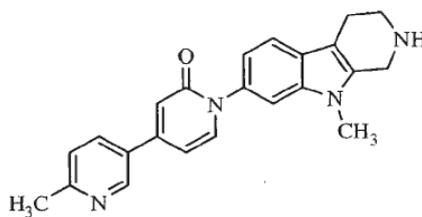
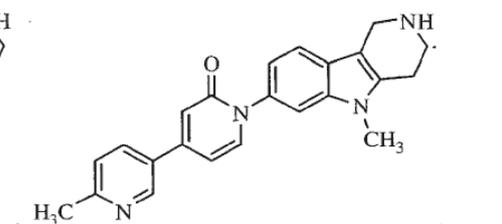
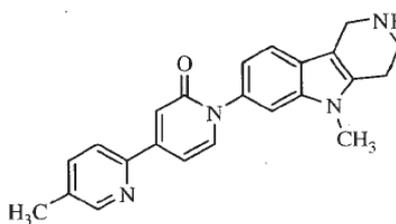
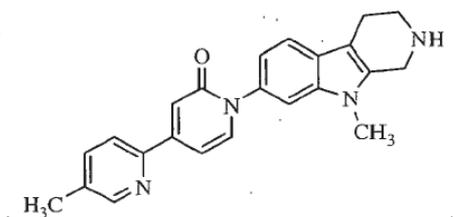
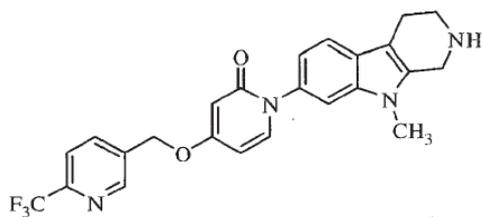
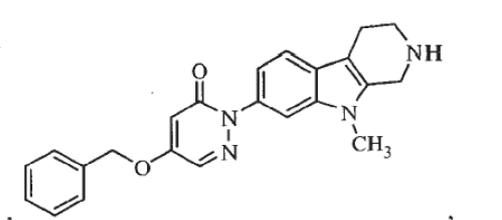
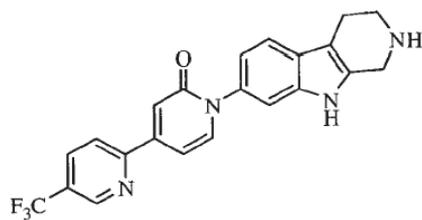
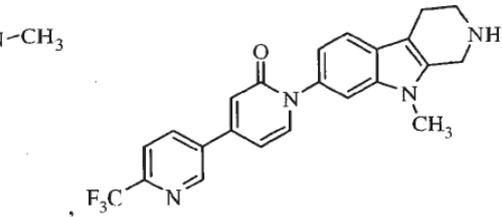
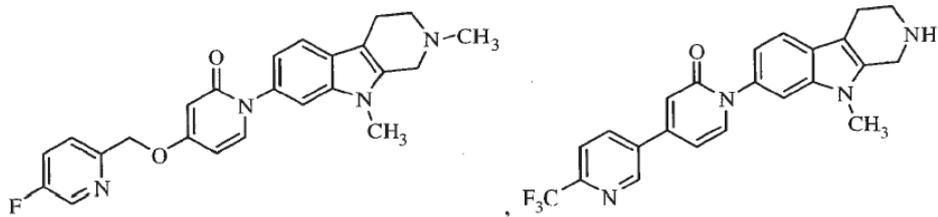


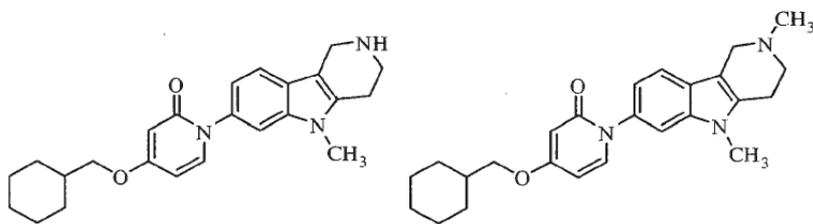
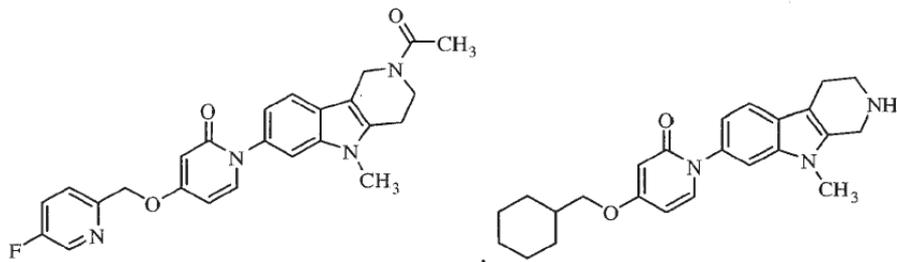
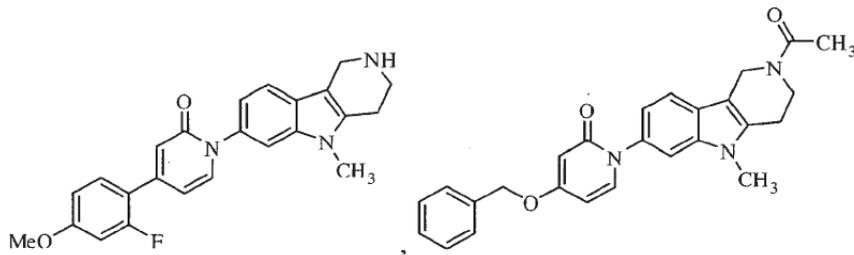
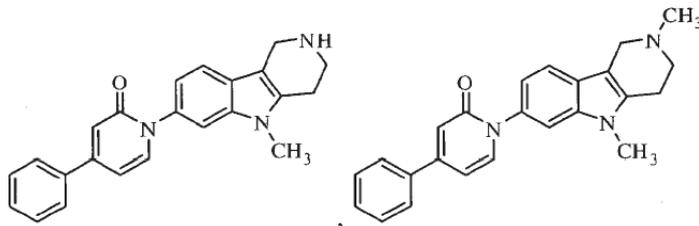
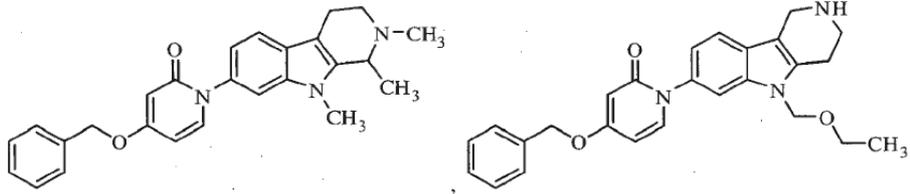


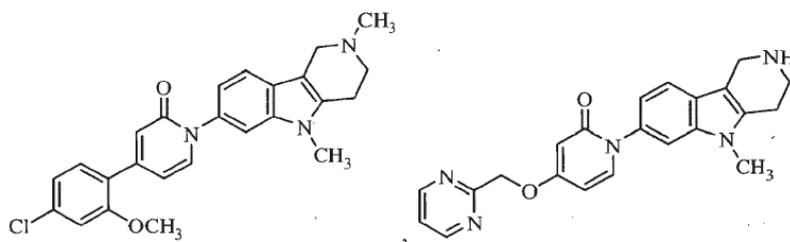
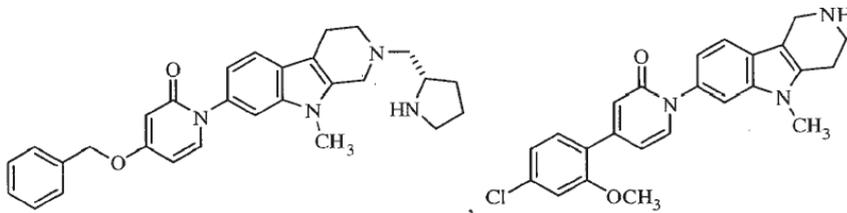
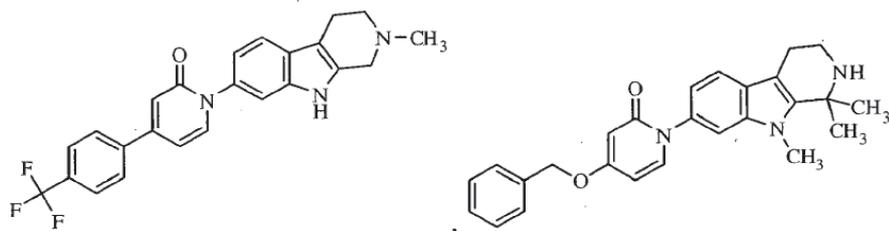
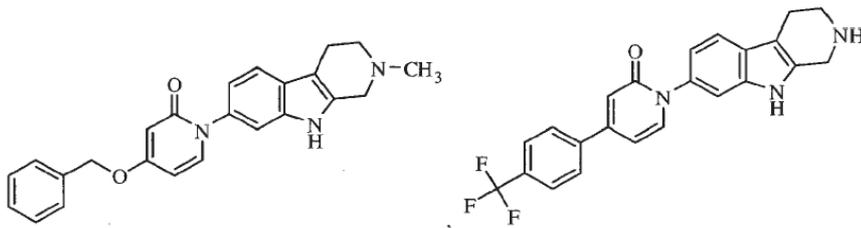
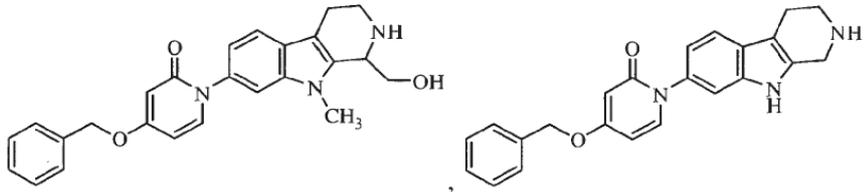


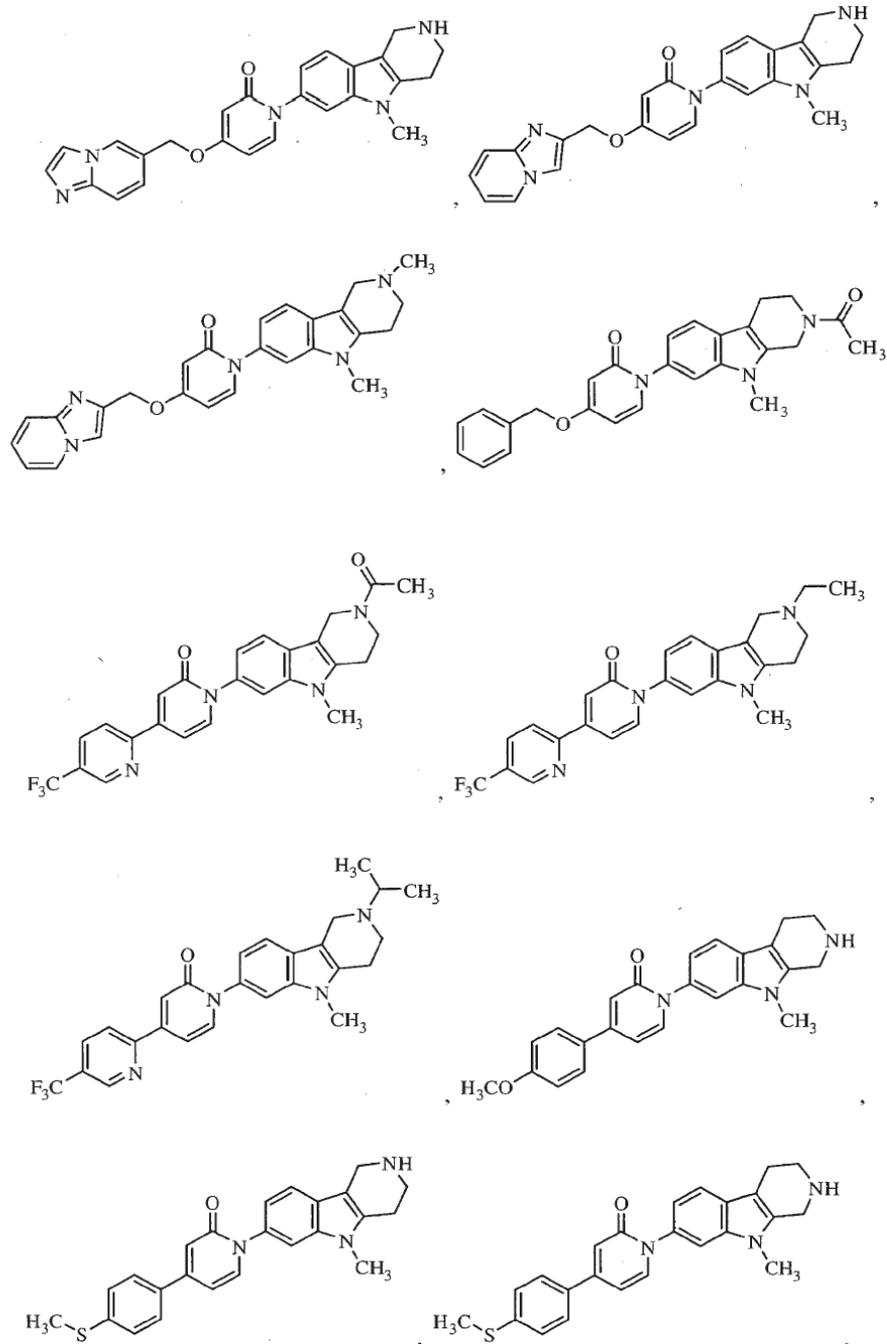




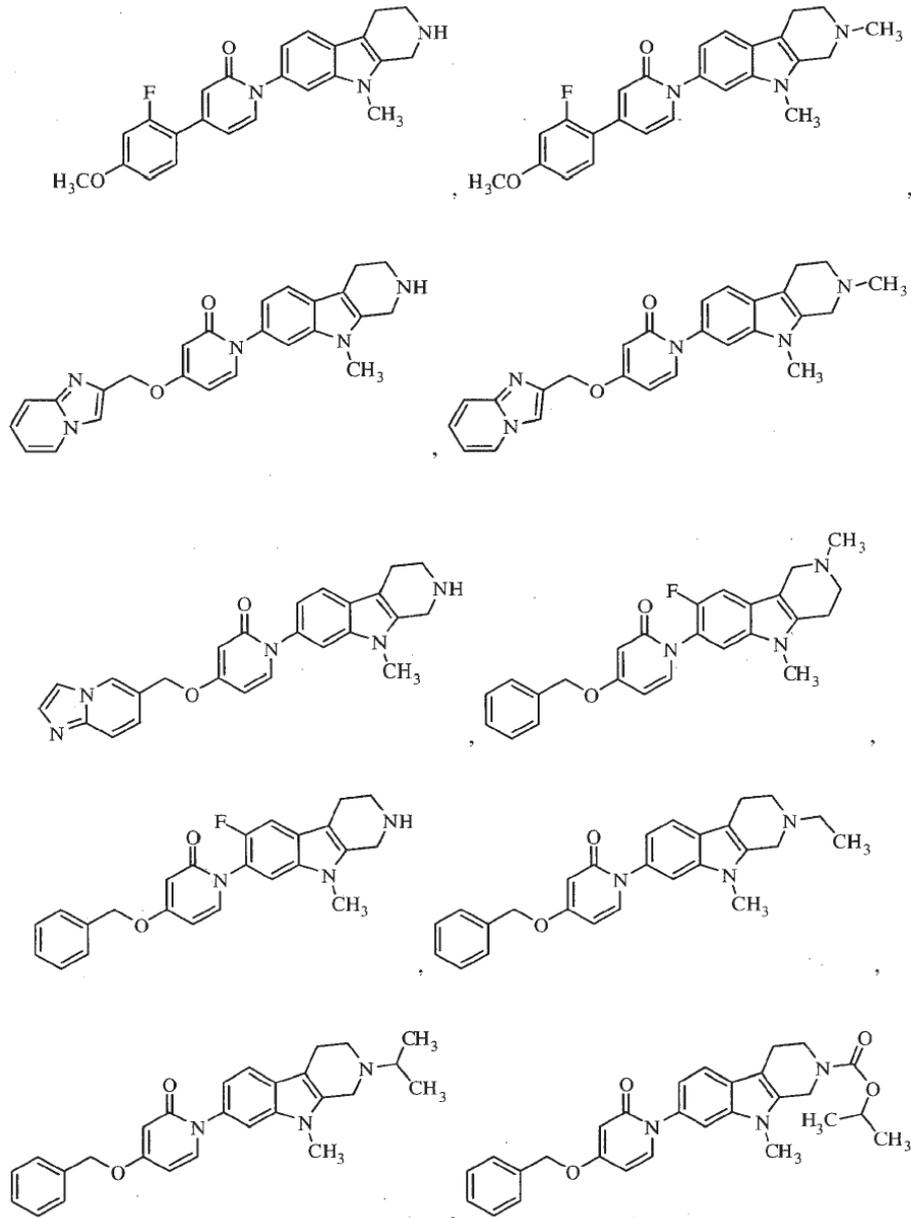


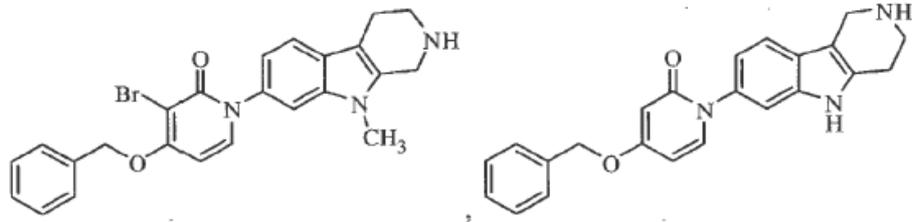




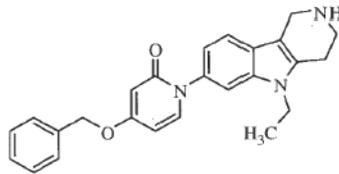






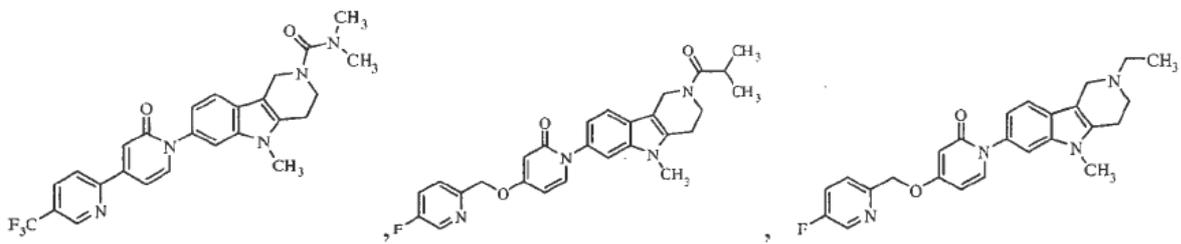
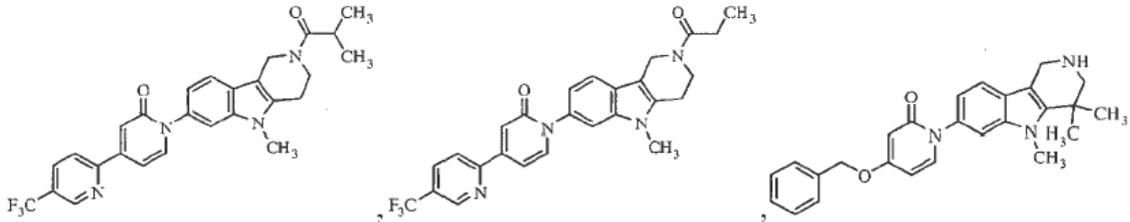


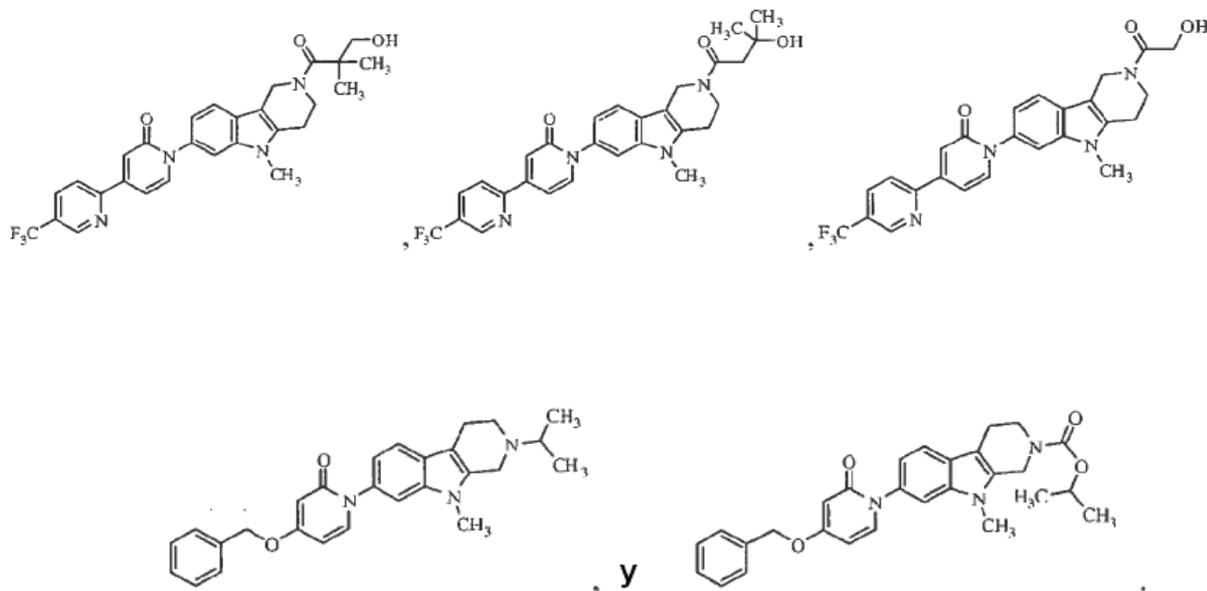
y



44. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 1 en donde el compuesto es seleccionado entre

5





45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde  $R^1$  es alquilo sustituido.
- 5 46. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 45 en donde  $R^1$  es seleccionado entre difluorometilo y etoximetilo.
47. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde al menos uno de  $R^8$  y  $R^9$  es H.
48. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde al menos uno de  $R^8$  y  $R^9$  es alquilo.
49. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 48 en donde al menos uno de  $R^8$  y  $R^9$  es metilo.
50. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde  $R^{10}$  es alquilo.
- 10 51. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 50 en donde  $R^{10}$  es metilo.
52. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde  $R^{10}$  es alquilo sustituido.
53. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 52 en donde  $R^{10}$  es hidroximetilo.
54. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde  $R^{11}$  es alquilo.
55. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 54 en donde  $R^{11}$  es metilo.
- 15 56. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde  $R^{12}$  es alquilo.
57. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 56 en donde  $R^{12}$  es metilo.
58. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde  $R^{13}$  es alquilo.
59. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 58 en donde  $R^{13}$  es metilo.
60. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno metilo.
- 20 61. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde  $R^{14}$  es H.
62. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 36 en donde  $R^{14}$  es halógeno.

63. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 1 en donde

G es  $-\text{CH}_2\text{-NR}^5-$  o  $-\text{NR}^5\text{-CH}_2-$ ;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^5$  son cada uno independientemente H o metilo;

$\text{R}^{14}$  es H;

5  $\text{R}^{15}$  es H o halógeno;

B es fenilo o heteroarilo; y

(a) cuando L es  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , o  $-\text{CH}=\text{CH-}$ ; entonces

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo,  $-\text{CF}_3$ , y -CN; o

10 b) cuando L es un enlace directo,  $\text{R}^2$  es seleccionado entre -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, Cl, Br,  $-\text{CF}_3$  y -CN, y  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo,  $-\text{CF}_3$  y -CN.

64. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 63 en donde el compuesto es una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

65. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 64 en donde la sal es una sal de HCl.

15 66. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 65 y un vehículo, excipiente o diluyente del mismo farmacéuticamente aceptable.

67. Un compuesto para uso en un método para tratamiento de obesidad, que comprende administrar a un paciente que requiere reducción de la obesidad una cantidad efectiva para reducir obesidad de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 65.

20 68. Un compuesto para uso en un método para tratar ansiedad, que comprende la administración a un paciente que necesita de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 65.

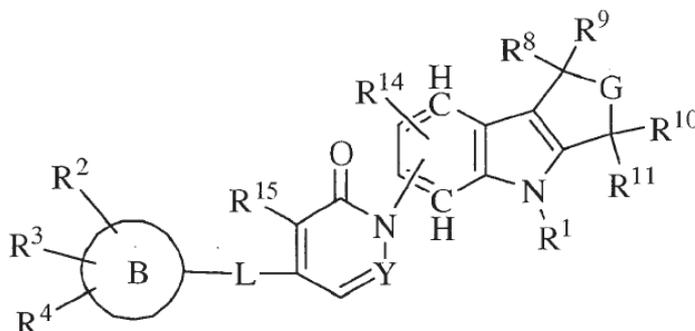
25 69. Un compuesto para uso en un método para tratar la depresión, que comprende administrar a un paciente que requiere tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 65.

70. Un compuesto para uso de un método para tratar enfermedad de hígado graso no alcohólico, que comprende administrar a un paciente que requiere tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 65.

30 71. Un compuesto para uso en un método para tratar una enfermedad o condición que aunque susceptible de tratamiento con un modulador del receptor de  $\text{MCH}_1$ , que comprende administrar a un paciente que así lo requiere una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 65.

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

en donde

- 5  $R^1$  es H alquilo opcionalmente sustituido;
- $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo, -CF<sub>3</sub>, y -CN;
- G es -CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-NR<sup>5</sup>- o -NR<sup>5</sup>-CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;
- $R^5$  es H, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -C(=O)-R<sup>6</sup>, -C(=O)-O-R<sup>7</sup>, o -C(=O)-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>;
- 10  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno alquilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
- $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{19}$  y  $R^{20}$  son seleccionados cada uno independientemente entre H alquilo opcionalmente sustituido;
- $R^{14}$  y  $R^{15}$  son cada uno independientemente H o halógeno;
- Y es CH o N;
- 15 L es -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o un enlace; y
- B es arilo o heteroarilo o cicloalquilo;
- con la condición de que, cuando L es un enlace directo, B no puede ser heteroarilo no sustituido o heteroarilo monosustituido con flúor;
- en donde
- 20 (a) "alquilo" significa un hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, o combinaciones de los mismos, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;
- (b) "cicloalquilo" significa un hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;
- (c) "alcoxi" significa una configuración recta, ramificada o cíclica de C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, o combinaciones de las mismas, unida a la estructura original a través de un oxígeno, incluyendo metilenedioxi y etilenedioxi;

(d) "arilo" significa un anillo aromático, incluyendo anillos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros, anillos aromáticos bicíclicos de 9 o 10 miembros y anillos aromáticos tricíclicos de 13 o 14 miembros;

(e) "heteroarilo" significa un anillo heteroaromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre O, N o S, incluyendo anillos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros, anillos aromáticos bicíclicos de 9 o 10 miembros y anillos aromáticos tricíclicos de 13 o 14 miembros; y

(f) "sustituido" significa que hasta tres átomos de H son reemplazados con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, ciano, carbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenilo, bexilo, heteroarilo, fenoxi, benxiloxi o heteroariloxi.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde G es  $-CH_2-NR^5-$ .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde G es  $-NR^5-CH_2-$ .

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde  $R^5$  es H.

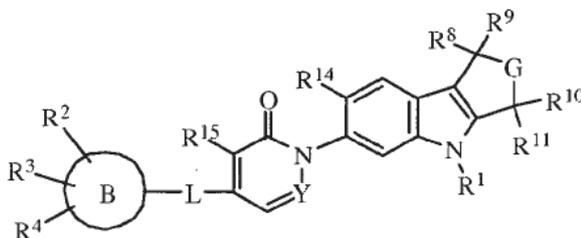
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde  $R^5$  es alquilo opcionalmente sustituido seleccionado entre metilo, etilo, 2-propilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifloropropilo y 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo y (S)-pirrolidin-2-ilmetilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde  $R^5$  es  $-C(=O)-R^6$ ,  $-C(=O)-O-R^7$ , o  $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$  o heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado entre piperidin-4-ilo y 1-metilpiperidin-4-ilo.

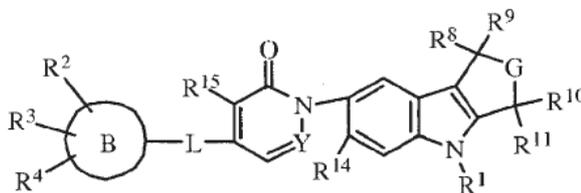
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno alquilo opcionalmente sustituido seleccionado entre metilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, y dimetilaminometilo o heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado entre pirrolidin-3-ilo, (R)-pirrolidin-2-ilo, (S)-pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, (R)-1-metilpirrolidin-2-ilo, y (S)-1-metilpirrolidin-2-ilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde  $R^1$  es seleccionado entre metilo y etilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el compuesto tiene la estructura



10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el compuesto tiene la estructura



11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde L es un enlace,  $-CH_2CH_2-$ , o  $-CH=CH-$ .

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde L es  $-CH_2-O-$ .

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde B es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o ciclohexilo.

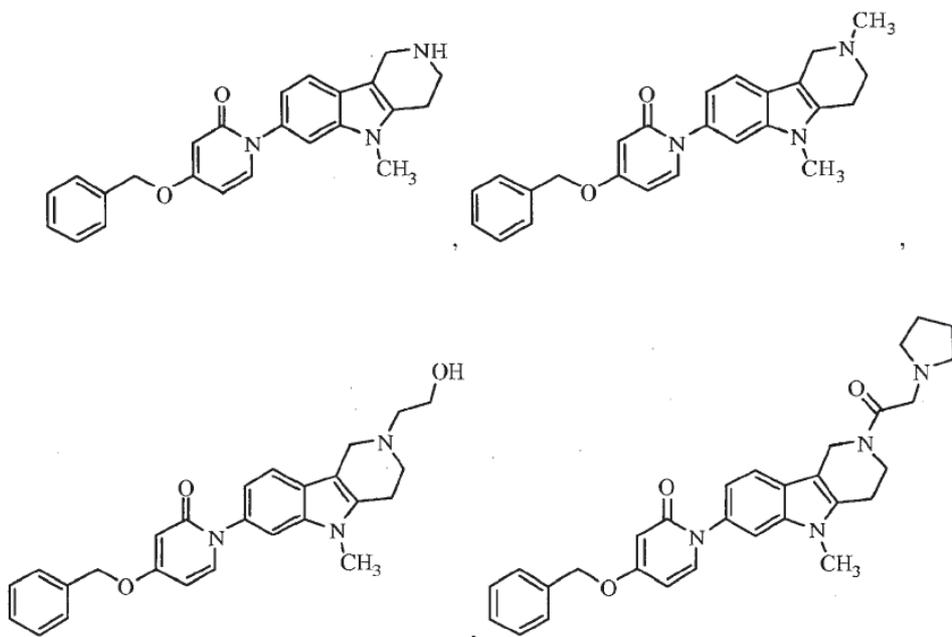
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en donde B es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, o pirimidin-2-ilo.

5 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno H.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde al menos uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es H, y los otros de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son seleccionados entre trifluorometilo, cloro, fluoro, metilo, metoxi y dimetil.

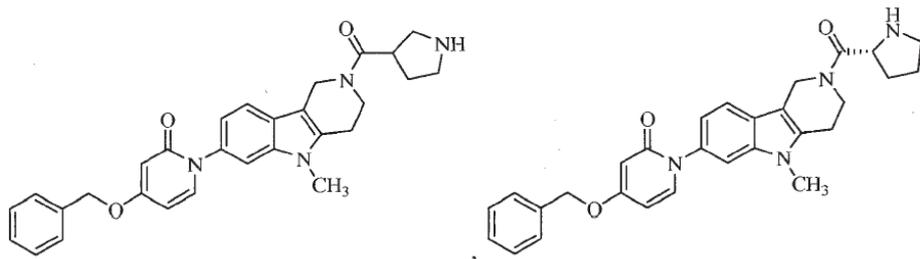
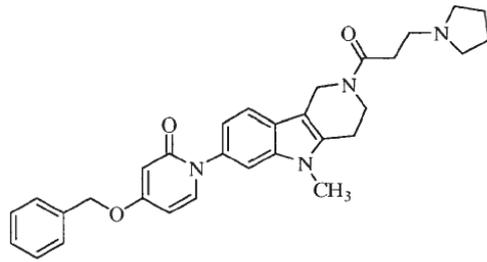
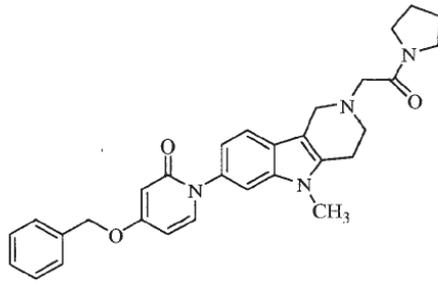
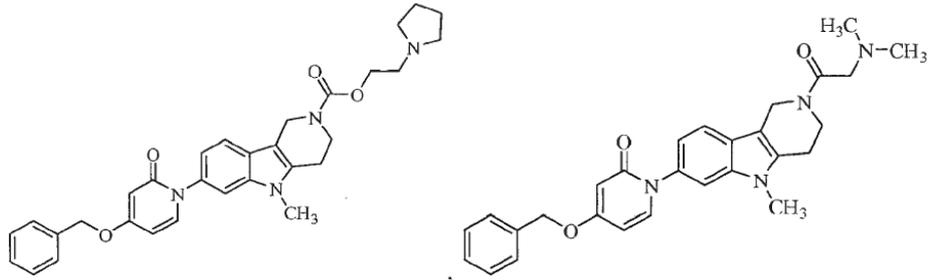
10 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde B, junto con  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , es seleccionado entre fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilo, 5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, ciclohexilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, pirimidin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 4-metoxifenilo, 4-metanotiofenilo y 4-metoxi-2-metilfenilo.

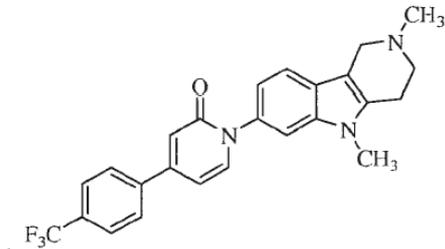
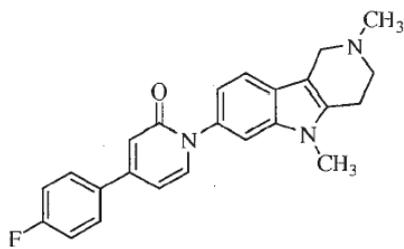
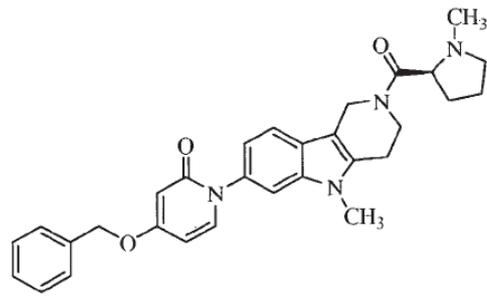
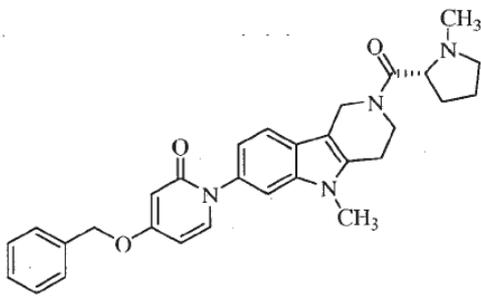
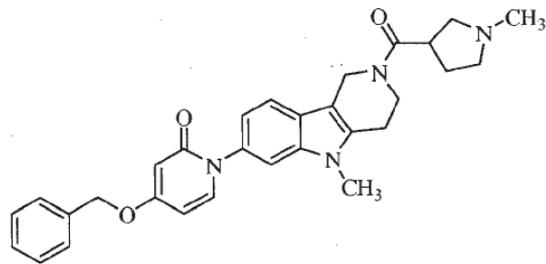
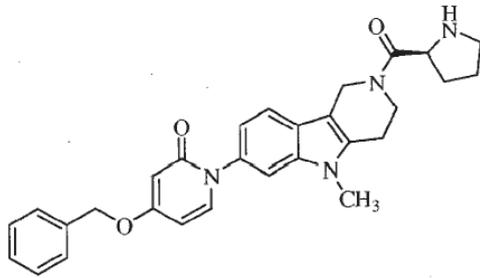
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es seleccionado entre

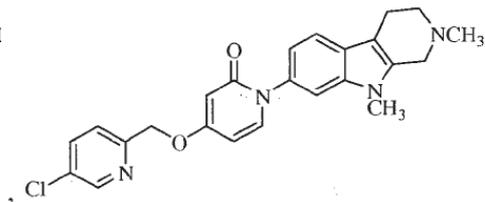
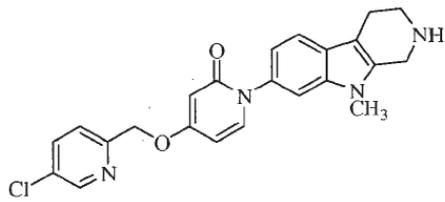
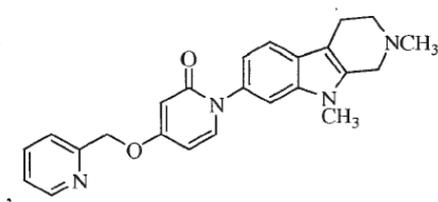
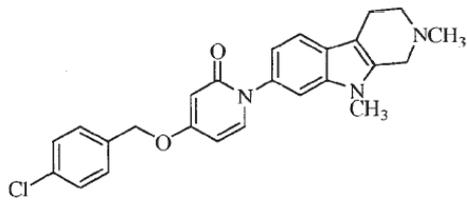
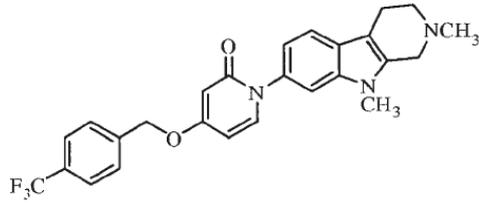
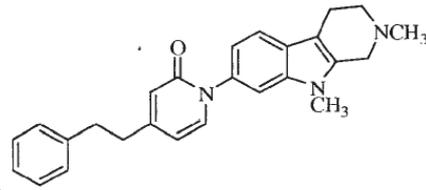
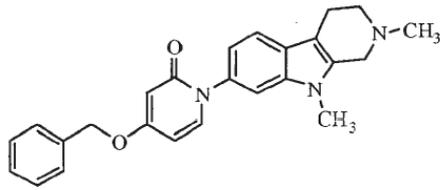
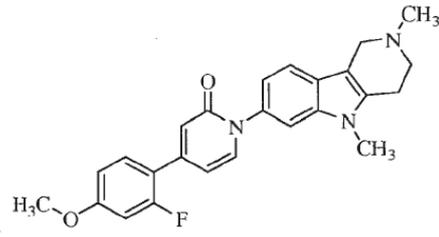
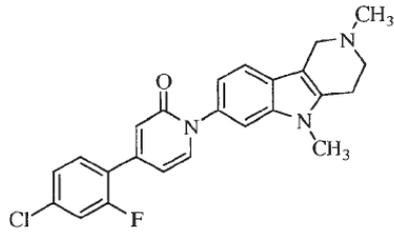


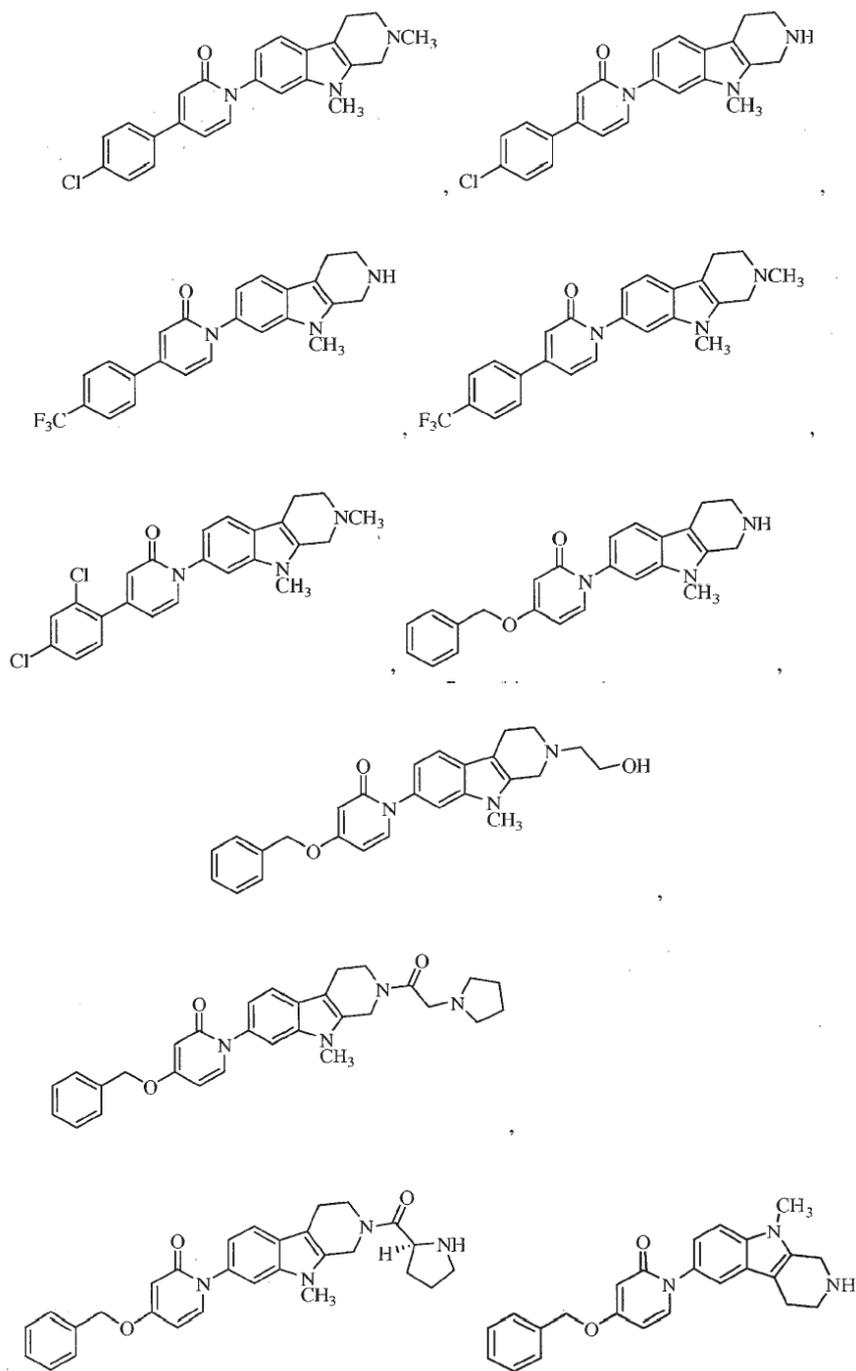
15

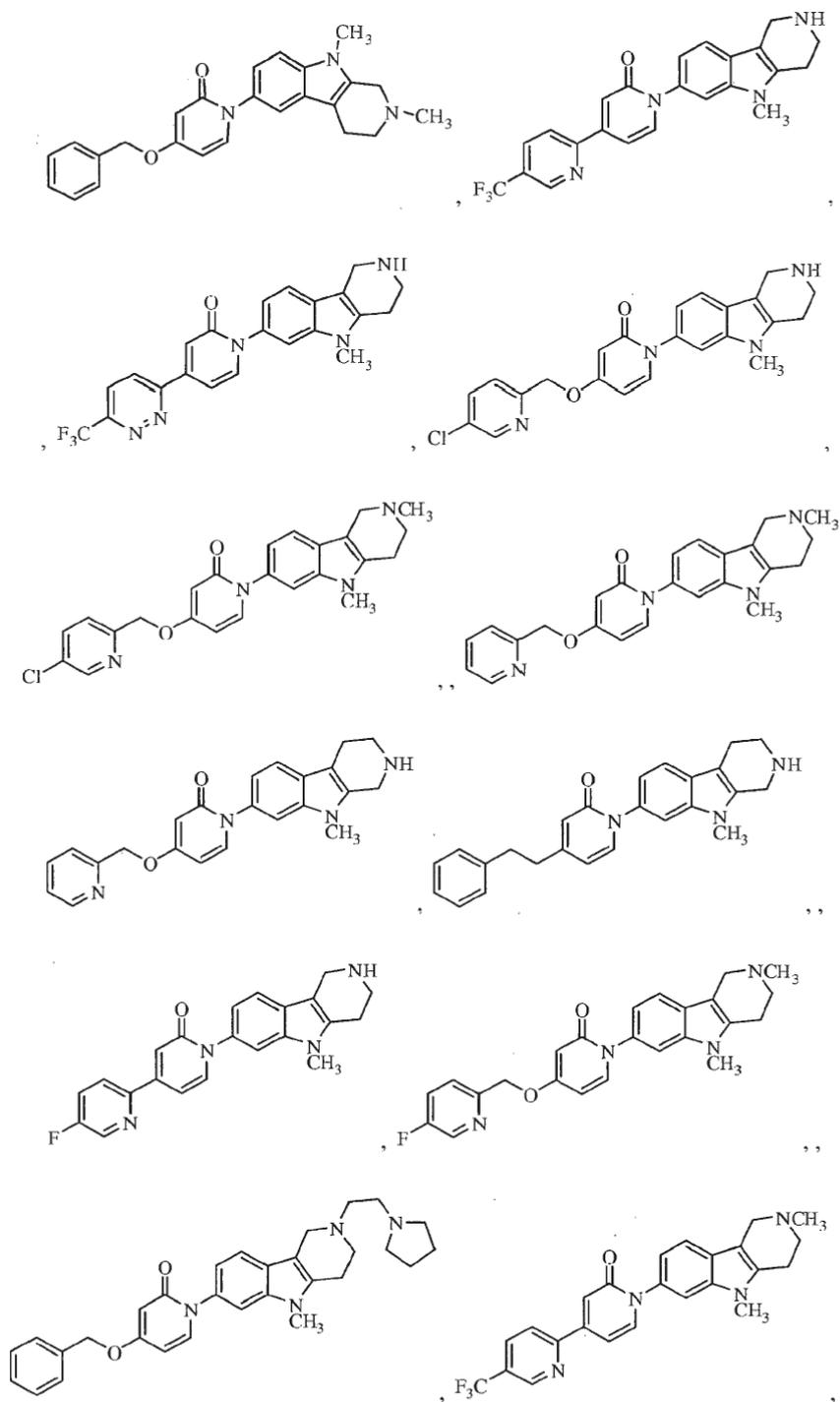


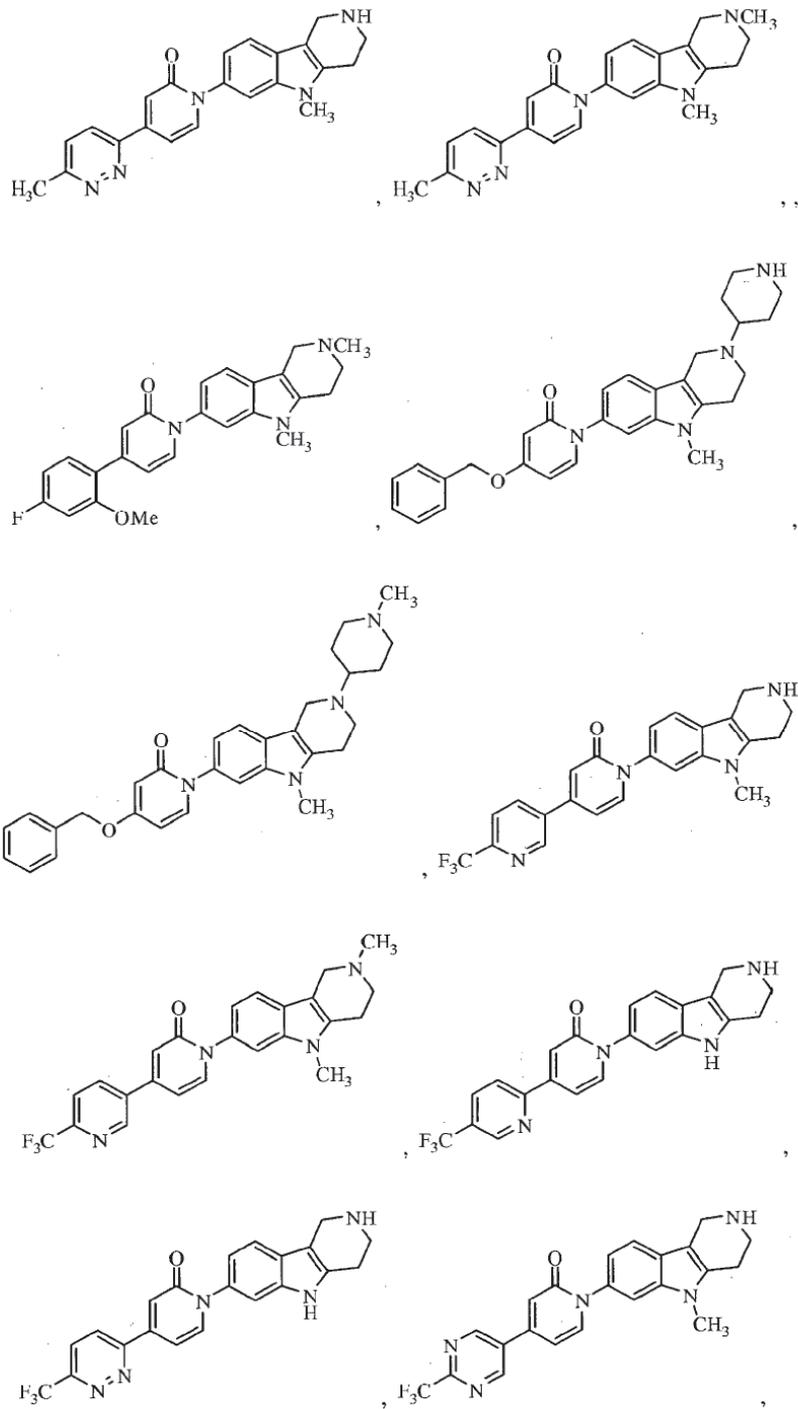


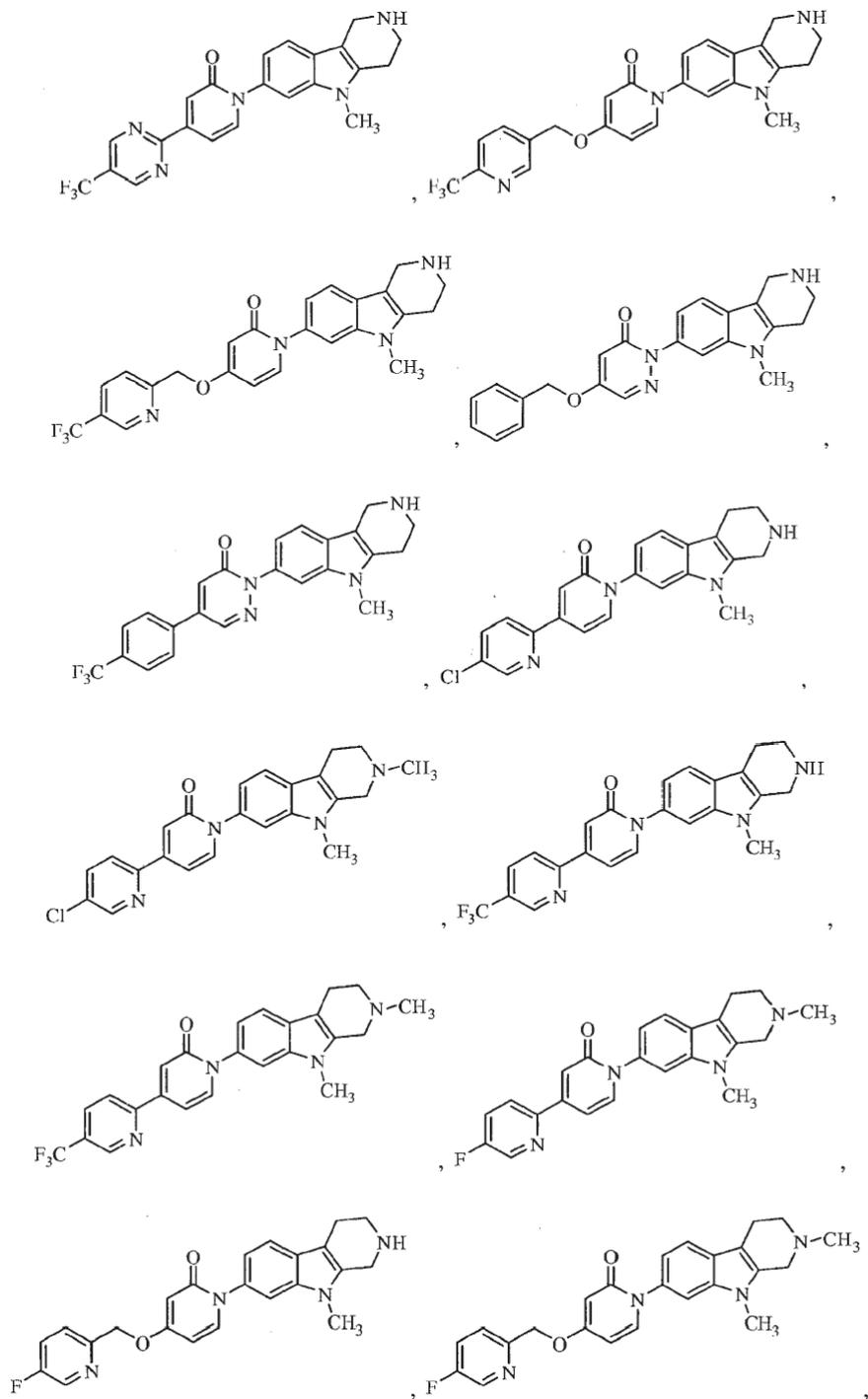


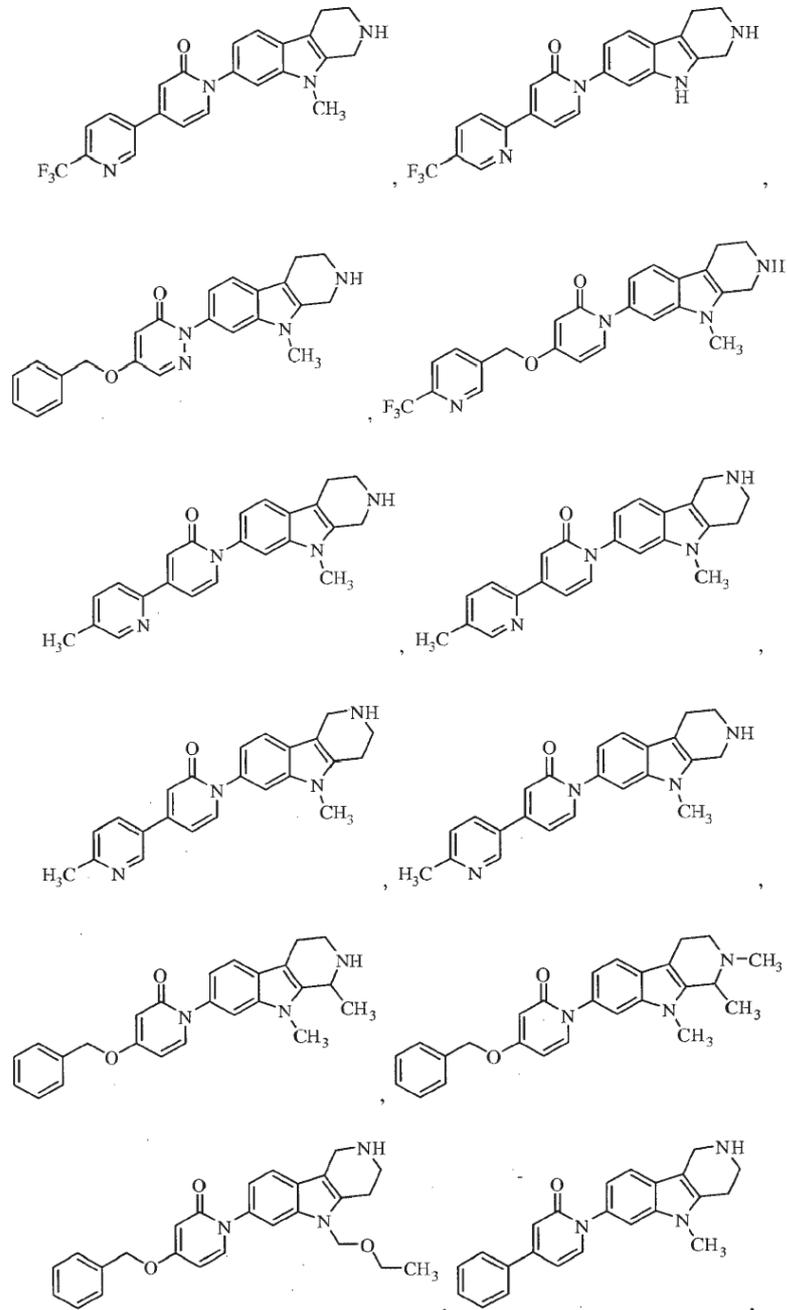


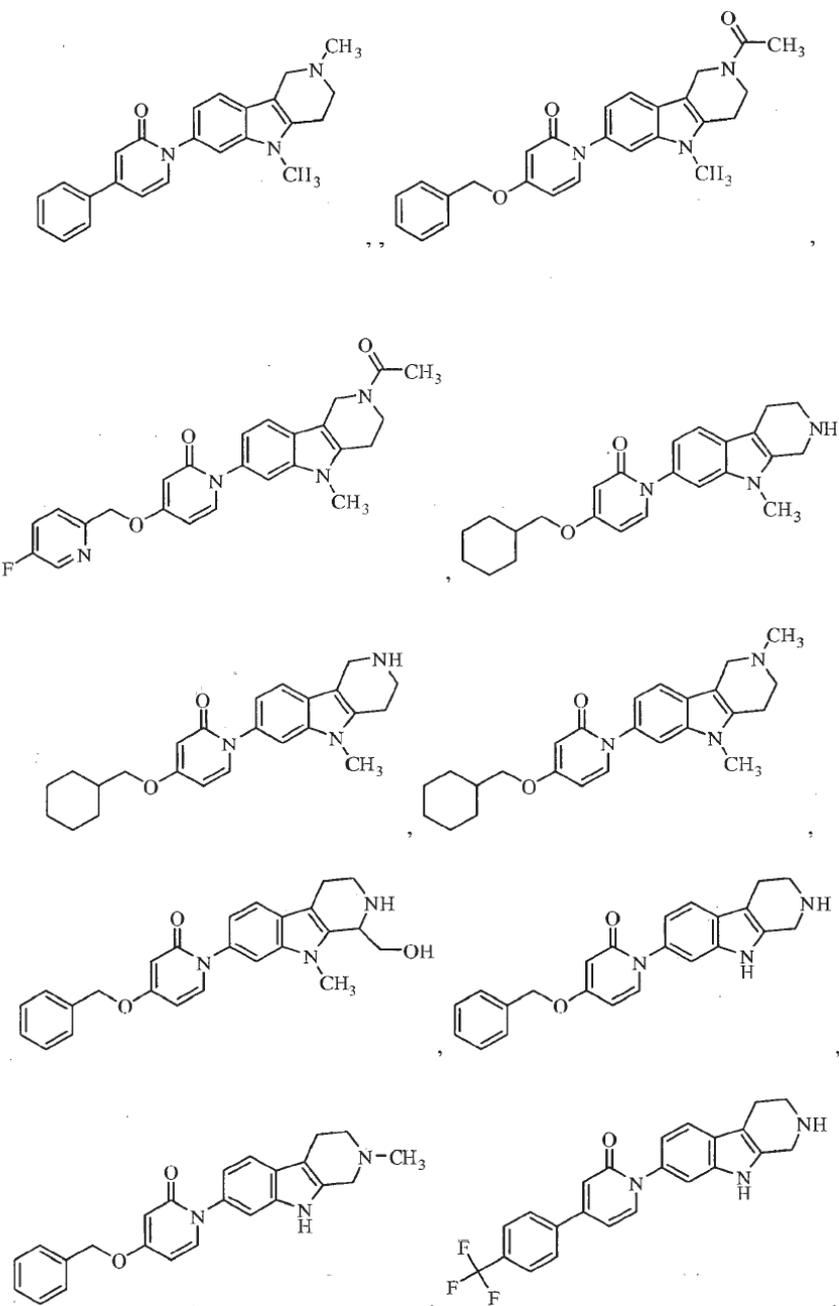


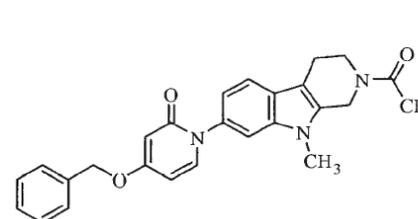
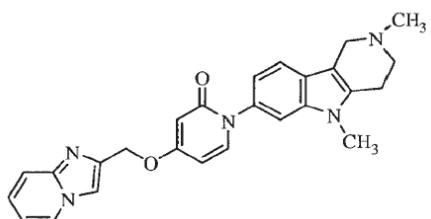
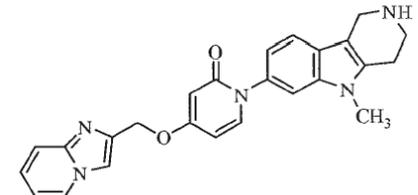
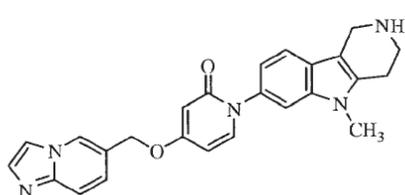
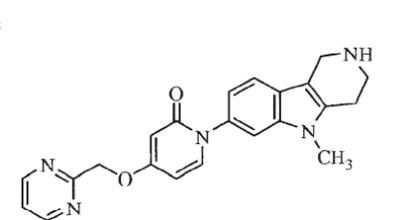
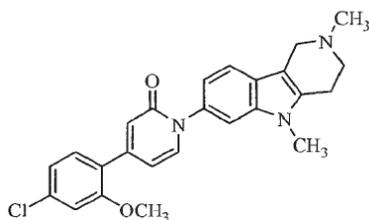
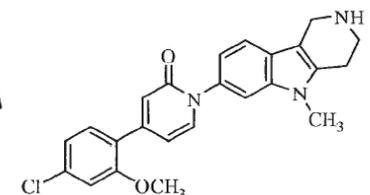
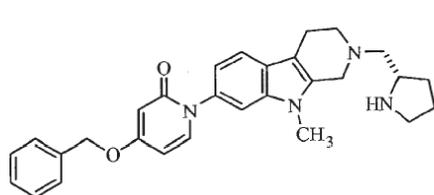
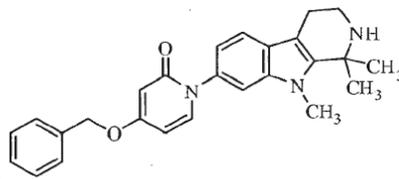
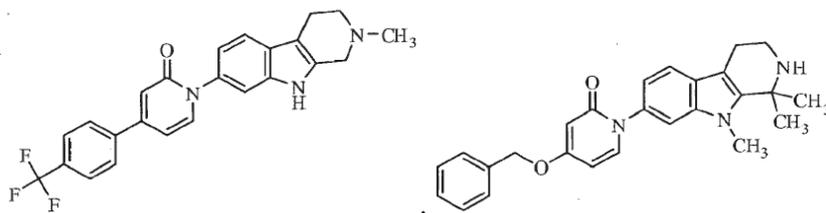


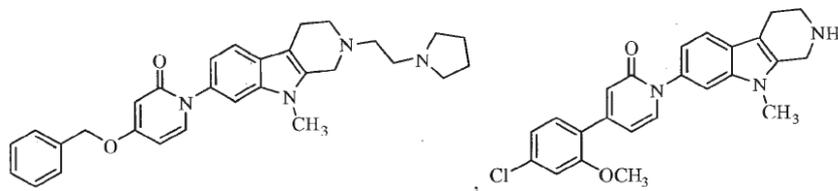
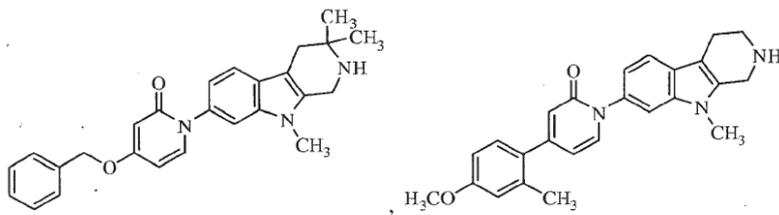
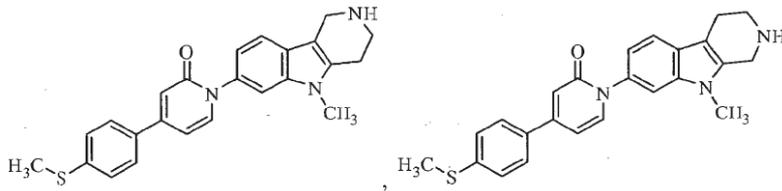
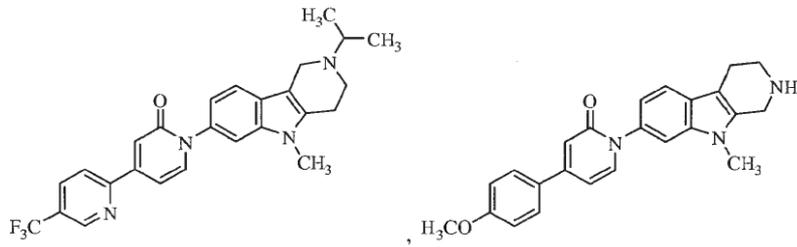
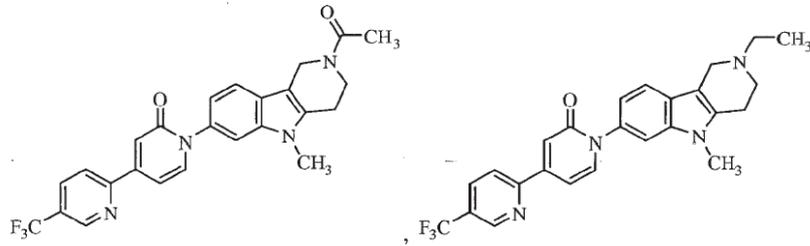


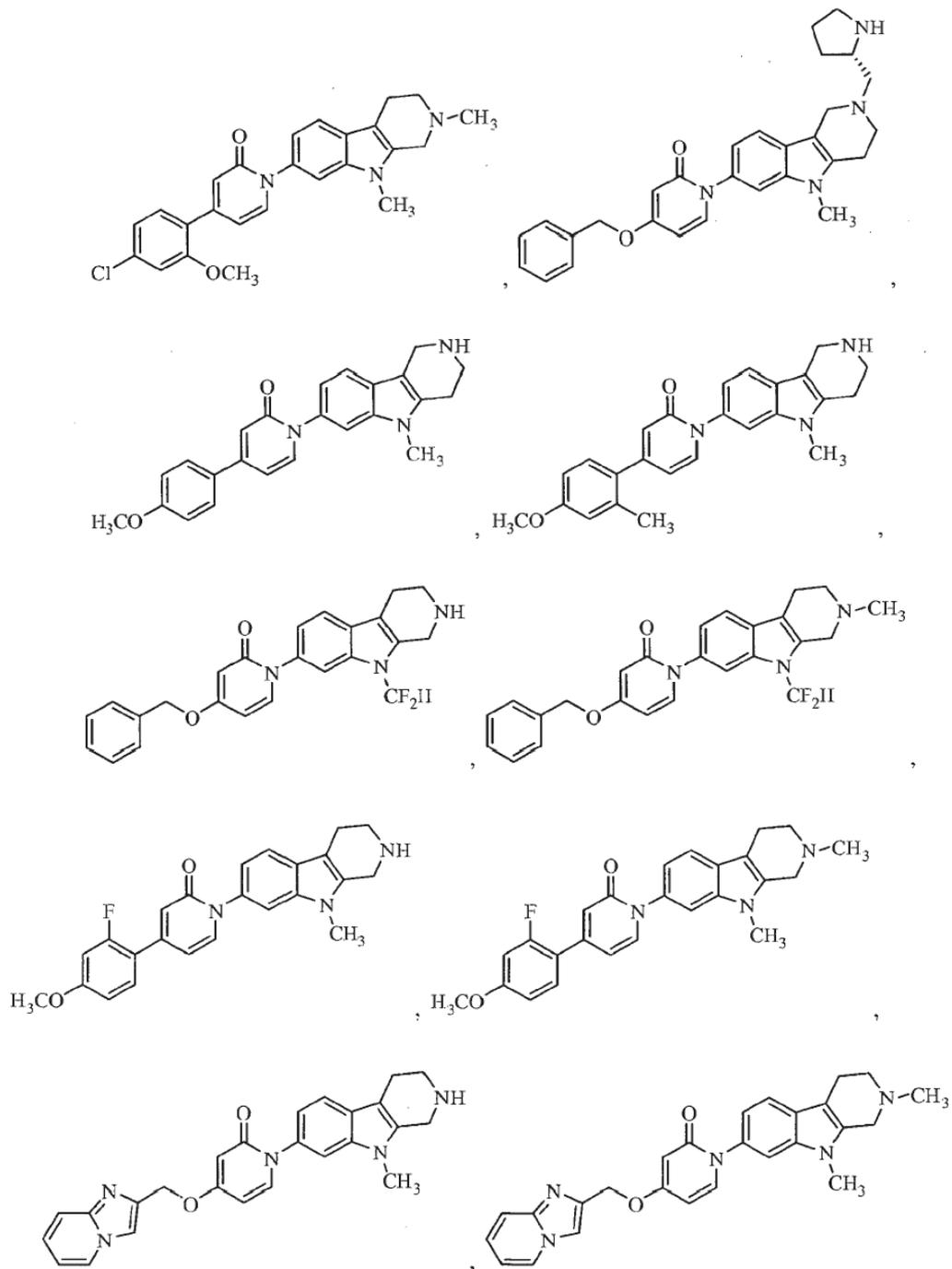


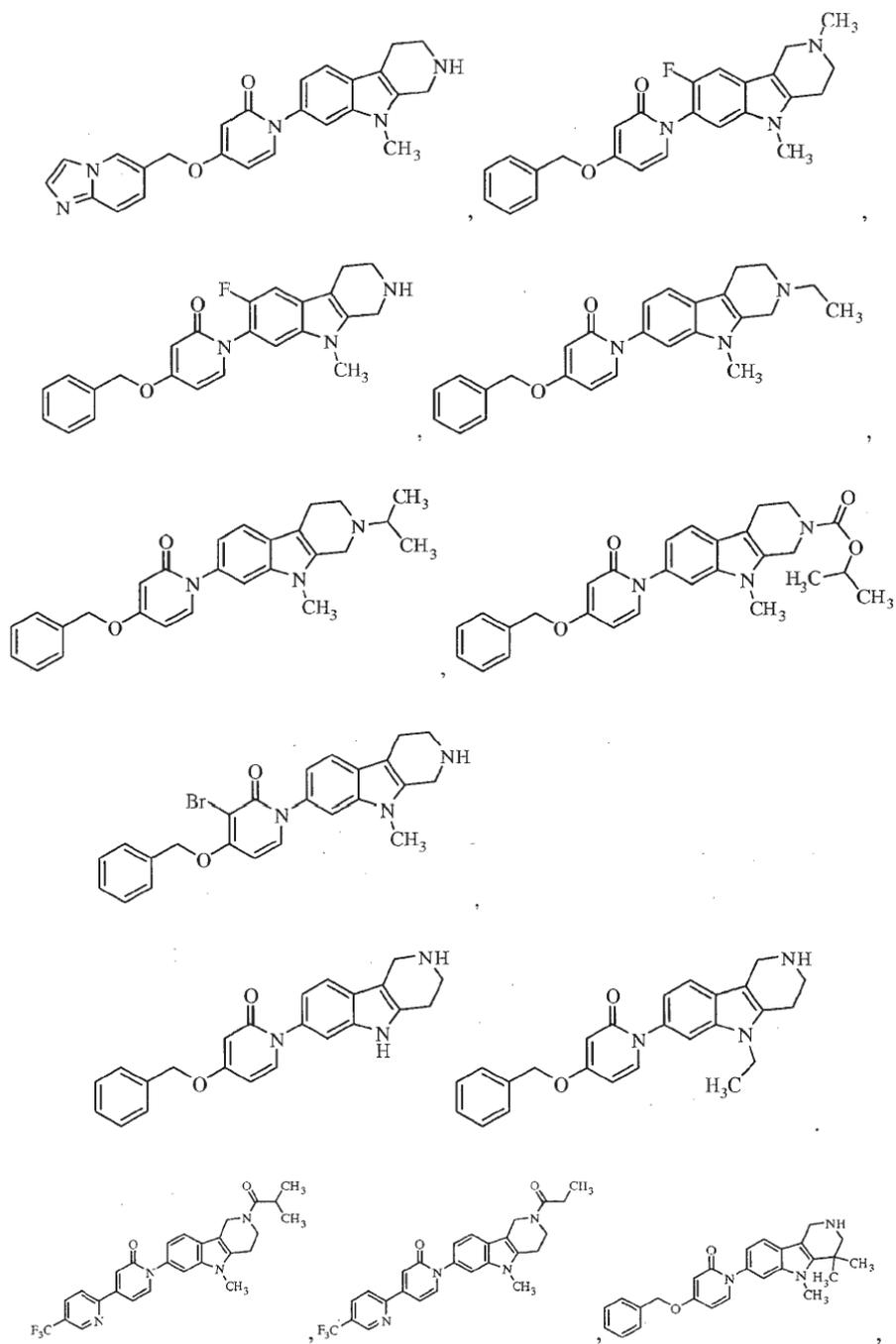




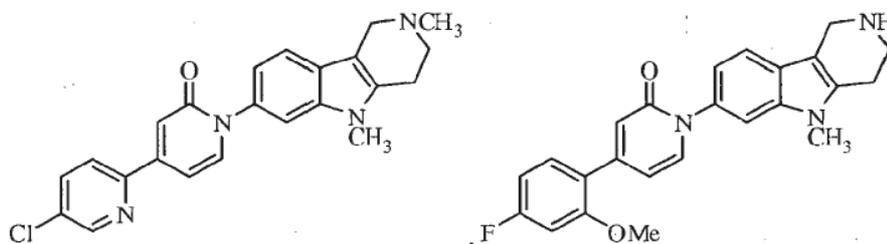




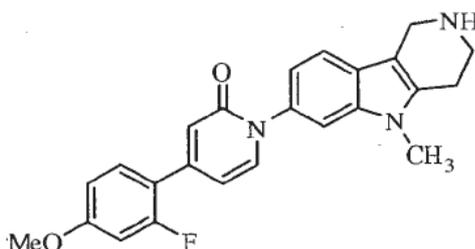








y



- 5 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde al menos uno de  $R^8$  y  $R^9$  es H.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde al menos uno de  $R^8$  y  $R^9$  es metilo.
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde al menos uno de  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  es metilo o hidroximetilo.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde
- 10 G es  $-CH_2-NR^5-$  o  $-NR^5-CH_2-$ ;
- $R^1$  y  $R^5$  son cada uno independientemente H o metilo;
- $R^{14}$  es H;
- $R^{15}$  es H o Halógeno;
- B es fenilo o heteroarilo; y
- 15 (a) cuando L es  $-CH_2-O-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , o  $-CH=CH-$ ; entonces  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son seleccionados cada uno independientemente entre H, -Oalquilo, -S-alquilo, alquilo, halo,  $-CF_3$ , y  $-CN$ ; o
- (b) cuando L es un enlace directo,  $R^2$  es seleccionado entre -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, Cl, Br,  $-CF_3$  y  $-CN$ , y  $R^3$  y  $R^4$  son seleccionados cada uno independientemente entre H, -O-alquilo, -S-alquilo, alquilo, halo,  $-CF_3$  y  $-CN$ .
- 20 24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en donde el compuesto es una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 en donde la sal es una sal de HCl.
26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un vehículo excipiente o diluyente del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para uso en el tratamiento de obesidad.
- 28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para uso en el tratamiento de ansiedad.
- 29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para uso en el tratamiento de depresión.
- 5 30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para uso en el tratamiento de enfermedad de hígado graso no alcohólico.